

Состав

действующее вещество: ceferime;

1 флакон содержит цефепим 1000 мг в виде цефепима гидрохлорида;

вспомогательное вещество: L-аргинин.

Лекарственная форма

Порошок для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного использования. Цефалоспорины. Код АТХ J01D E01.

Фармакодинамика

Цефепим – β -лактамный цефалоспориновый антибиотик IV поколения широкого спектра действия для парентерального применения. Оказывает бактерицидное действие. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая большинство штаммов, устойчивых к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. Цефепим угнетает синтез ферментов стены бактериальной клетки. Препарат высокоустойчив к гидролизу β -лактамазами, имеет малое родство в отношении β -лактамаз, кодируемых хромосомными генами, и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

Цефепим активен в отношении:

грамположительных аэробов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу), *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes* (группы A), *Streptococcus* МПК от 0,1 до 0,3 мкг/мл), другие β -гемолитические стрептококки (группы C, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D). *Streptococcus viridans*;

грамотрицательных аэробов: *Pseudomonas* spp., включая *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., включая *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter* spp., включая *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E.*

sakazakii; *Proteus* spp., включая *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (включая подсемейство *Anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включая *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу); *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу); *N. meningitidis*; *Providencia* spp. (включая *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включая *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*;

анаэробов: *Bacteroides* spp., включая *B. melaninogenicus* и другие микроорганизмы полости рта, принадлежащие к *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

Большинство штаммов энтерококков и стафилококки, резистентные к метициллину, резистентны к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

Цефепим неактивен в отношении некоторых штаммов *Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация препарата в плазме крови при внутривенном введении достигается через 0,5 ч, при внутримышечном введении – через 2 ч (доза 1 г).

Средние терапевтические концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин через разное время после однократного внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения представлены в таблице.

Средние концентрации цефепима в плазме крови (мкг/мл)

Доза цефепима	0,5 часа	1 час	2 часа	4 часа	8 часов	12 часов
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4

Связывание цефепима с белками плазмы крови составляет менее 19% и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови. Плохо проникает сквозь невредимый гематоэнцефалический барьер. Но при воспалении мозговых оболочек обнаруживается в терапевтических концентрациях в спинномозговой

жидкости. Значительные концентрации определяются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, бронхиальном секрете, тканях желчного пузыря, аппендикса и предстательной железы. Объем распределения – 0,25 л/кг, у детей от 2 месяцев до 16 лет – 0,33 л/кг. Цефепим метаболизируется в N-метилпирролидин, который быстро превращается в оксид N-метилпирролидина. Цефепим выделяется главным образом путем гломерулярной фильтрации (общий клиренс цефепима составляет около 120 мл/мин, средний почечный клиренс – 110 мл/мин). В моче определяется примерно 85% введенной дозы в неизмененном состоянии, 1% N-метилпирролидина, примерно 6,8% оксида N-метилпирролидина и примерно 2,5% эписмера цефепима. Период полувыведения в среднем составляет около 2 часов. У добровольцев, получавших дозы до 2 г внутривенно с интервалом 8 часов в течение 9 дней, не наблюдалась кумуляция препарата в организме.

Для пациентов старше 65 лет с нормальной функцией почек не требуется корректировка дозы цефепима, несмотря на меньшую величину почечного клиренса по сравнению с таковым у молодых пациентов.

У пациентов с нарушениями функций почек увеличивается период полувыведения. В среднем период полувыведения цефепима при проведении гемодиализа составляет 13 часов, при проведении перитонеального диализа – 19 часов.

Фармакокинетика цефепима у пациентов с нарушениями функции печени не изменена. Корректировка дозы для таких пациентов не требуется.

Показания

Взрослые.

Инфекции, вызванные чувствительной к препарату микрофлорой:

- дыхательных путей, включая пневмонию, бронхит;
- кожи и подкожной клетчатки;
- интраабдоминальные инфекции, включая перитонит и инфекции желчевыводящих путей;
- гинекологические;
- септицемия.

Эмпирическая терапия пациентов с нейтропенической лихорадкой.

Профилактика послеоперационных осложнений в интраабдоминальной хирургии.

Дети.

- Пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- септицемия;
- эмпирическая терапия пациентов с нейтропенической лихорадкой;
- бактериальный менингит.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любым компонентам препарата или цефалоспорином, пенициллинам и другим β -лактамам антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Цефепим концентрацией от 1 до 40 мг/мл совместим со следующими парентеральными растворами: 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций; 5 и 10% раствор глюкозы для инъекций; раствор 6М натрия лактата для инъекций; раствор 5% глюкозы и 0,9% хлорида натрия для инъекций; раствор Рингера с лактатом и 5% р-ром глюкозы для инъекций.

Чтобы избежать возможного медикаментозного взаимодействия, не следует одновременно вводить препарат с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и нетилмицина сульфата. При совместном применении с указанными препаратами следует вводить каждый антибиотик отдельно.

Диуретики (такие как фуросемид) и аминогликозиды снижают канальцевую секрецию цефепима и повышают его концентрацию в сыворотке крови, удлиняют период полувыведения, усиливают нефротоксичность и повышают риск развития нефронекроза. При одновременном применении цефепима и аминогликозидов повышается риск ототоксического действия последних.

Воздействие на результаты лабораторных тестов.

Применение цефепима может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче при использовании реактива Бенедикта. Рекомендуется использовать тесты на глюкозу, основанные на ферментной реакции окисления глюкозы.

Особенности применения

Необходимо точно определить, отмечались ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности немедленного типа на цефепим, цефалоспорины, пенициллины или другие β -лактамы антибиотики. Антибиотики следует назначать с осторожностью всем пациентам с любыми формами аллергии, особенно лекарственными средствами. При появлении аллергической реакции применение препарата следует прекратить. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут потребовать применения адреналина, гидрокортизона, антигистаминных препаратов и других средств неотложной помощи.

При продолжительном лечении необходимо регулярно контролировать функциональные показатели печени, почек и органов гемопоэза.

У пациентов с высоким риском тяжелых инфекций (например, у пациентов, которые имели в анамнезе трансплантацию костного мозга при сниженной его активности, происходящее на фоне злокачественной гемолитической патологии с тяжелой прогрессирующей нейтропенией) монотерапия может быть недостаточной, поэтому показана комплексная антимикробная терапия.

Для пациентов старше 65 лет с нормальной функцией почек не требуется корректировка дозы цефепима, несмотря на меньшую величину почечного клиренса по сравнению с таковым у молодых пациентов. Пациенты пожилого возраста могут иметь пониженную функцию почек, поэтому следует соблюдать осторожность при выборе дозы и обязательно контролировать функцию почек.

С осторожностью применять пациентам с заболеваниями пищеварительного тракта, особенно колитом.

Необходимо осуществлять контроль протромбинового времени.

Пациентам с нарушением функции почек (с клиренсом креатинина <60 мл/мин) дозу препарата следует откорректировать, чтобы компенсировать медленную скорость почечного выведения. Поскольку пролонгированные концентрации антибиотика в сыворотке крови могут иметь место при обычных дозах у пациентов с почечной недостаточностью или другими состояниями, которые могут ухудшить функции почек, таким пациентам необходимо снизить поддерживающую дозу при введении цефепима. Степень нарушения функции почек, тяжесть инфекции и восприимчивости к организмам, повлекшим инфекцию, следует учитывать при определении следующей дозы.

При применении цефепима, как и при применении других препаратов этой группы, серьезные побочные реакции, такие как обратимые энцефалопатии (спутанность сознания, в том числе помрачение сознания), миоклония,

конвульсии и/или почечная недостаточность, наблюдались чаще всего у пациентов с почечной недостаточностью. получали дозы препарата, превышающие рекомендуемый режим применения, и у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью на фоне рекомендованных доз цефепима. Некоторые случаи были у пациентов, получавших дозы, которые были скорректированы с учетом функции их почек. В большинстве случаев симптомы нефротоксичности были обратимы и исчезали после прекращения цефепима и/или после гемодиализа.

Фармакокинетика цефепима у пациентов с нарушениями функции печени не изменена. Корректировка дозы для таких больных не требуется.

Антибиотики широкого спектра действия, особенно при длительном применении, могут вызывать псевдомембранозный колит со степенью тяжести от легкой диареи до колита с летальным исходом, поэтому следует обращать внимание на диарею во время лечения цефепимом. Легкие формы колита могут проходить самостоятельно после окончания терапии, умеренные или тяжелые состояния могут нуждаться в специальном лечении.

Применение антибактериальных средств приводит к изменению нормальной флоры толстой кишки и может вызвать разрастание клостридий. Исследования указывают на то, что токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является основной причиной антибиотикоассоциированного колита. После подтверждения диагноза псевдомембранозного колита необходимо принимать терапевтические меры. Случаи псевдомембранозного колита умеренной степени могут исчезнуть после прекращения применения препарата. В случаях умеренной и тяжелой степени необходимо рассмотреть необходимость применения жидкостей и электролитов, пополнение белков и применение антибактериального препарата, эффективного в отношении *Clostridium difficile*.

Маловероятно, что назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или профилактическое применение будет полезно, но это может увеличить риск появления бактерий, невосприимчивых к этому лекарственному средству. Длительное применение цефепима (как и других антибиотиков) может приводить к развитию суперинфекции. Необходимо проводить повторную проверку состояния пациента. В случае развития суперинфекции необходимо приступить к адекватным мерам лечения.

Многие цефалоспорины, включая цефепим, ассоциируются со снижением активности протромбина. В группу риска входят пациенты с нарушением функции печени или почек, плохо питающиеся пациенты, а также принимающие длительный курс антимикробной терапии. Необходимо контролировать

протромбин у пациентов группы риска и в случае необходимости назначать витамин К.

В период использования цефепима могут быть получены положительные результаты прямого теста Кумбса. При проведении гематологических или трансфузионных процедур при определении группы крови перекрестным способом, когда проводится антиглобулиновый тест или в ходе теста Кумбса для новорожденных, матери которых получали антибиотики группы цефалоспоринов в родах, следует учитывать, что положительный тест Кумбса может быть результатом применения препарата.

Применяя детям лидокаин в качестве растворителя, следует учитывать информацию по безопасности лидокаина.

Было доказано, что L-аргинин изменяет метаболизм глюкозы и одновременно увеличивает уровни кальция в сыворотке крови при применении доз, в 33 раза превышающих максимально рекомендуемую дозу цефепима. Эффекты при более низких дозах на данный момент неизвестны.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не изучалась. При возникновении головокружения или других побочных реакций, которые могут влиять на скорость реакций, следует воздерживаться от вождения или работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Адекватных и хорошо контролируемых исследований цефепима с участием беременных женщин не проводили, поэтому цефепим в период беременности можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефепим проникает в грудное молоко в небольшом количестве, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для парентерального введения. Дозу препарата устанавливает врач индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания, возраста пациента, локализации инфекции, функции почек.

Обычная дозировка для взрослых и детей с массой тела более 40 кг составляет 1 г внутривенно или внутримышечно каждые 12 часов. Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней. Тяжелые инфекции могут потребовать более длительного лечения. Рекомендации по дозировке цефепима для взрослых приведены в таблице.

Инфекции мочевыводящих путей легкой и средней тяжести	500 мг - 1 г внутривенно или внутримышечно	каждые 12 часов
Другие инфекции легкой и средней тяжести	1 г внутривенно или внутримышечно	каждые 12 часов
Тяжелые инфекции	2 г внутривенно	каждые 12 часов
Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции	2 г внутривенно	каждые 8 часов

Для профилактики развития инфекций при проведении хирургических вмешательств. За 60 минут до начала хирургической операции взрослым вводить 2 г препарата внутривенно в течение 30 минут. После завершения дополнительно вводить 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с цефепимом. Систему инфузии перед введением метронидазола необходимо промыть.

Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение равной дозы цефепимом с последующим введением метронидазола.

Нарушение функции почек. Для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу необходимо откорректировать.

Рекомендуемые дозы цефепима для взрослых

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендованные дозы			
> 50	Обычная дозировка, соответствующая тяжести инфекции (см. предыдущую таблицу), коррективировка дозы не требуется			
	2 г каждые 8 часов	2 г каждые 12 часов	1 г каждые 12 часов	500 мг каждые 12 часов
30-50	Корректировка дозы в соответствии с клиренсом креатинина			

2 г каждые 12 часов	2 г каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	
11-29	2 г каждые 24 часов	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
≤ 10	1 г каждые 24 часов	500 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа
Гемодиализ	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа

Если известна только концентрация креатинина в сыворотке крови, тогда клиренс креатинина можно определять по формуле:

Мужчины:

$$\text{масса тела (кг)} * (140 - \text{возраст})$$

клиренс креатинина (мл/мин) = -----;

$$72 * \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}$$

Женщины:

клиренс креатинина (мл/мин) = вышеприведенное значение 0,85.

При гемодиализе через 3 часа выделяется из организма примерно 68% от дозы препарата. После завершения каждого сеанса диализа необходимо вводить повторную дозу, равную начальной дозе. При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно применять в начальных нормальных рекомендованных дозах 500 мг, 1 или 2 г, в зависимости от тяжести инфекции с интервалом между дозами 48 часов.

Детям в возрасте 1-2 месяца препарат назначать только по жизненным показаниям. Состояние детей с массой тела до 40 кг, получающих лечение цефепимом, следует постоянно контролировать.

Детям при нарушении функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями.

Расчет показателей клиренса креатинина у детей:

$$0,55 * \text{рост (см)}$$

$$\text{клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{-----}$$

$$\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}$$

или

$$0,52 * \text{рост (см)}$$

$$\text{клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{-----} - 3,6$$

$$\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}$$

Дети от 1 до 2 месяцев. Цефепим назначать только по жизненным показаниям 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов в зависимости от тяжести инфекции.

Дети от 2 месяцев. Максимальная доза не должна превышать рекомендованную дозу для взрослых. Обычная рекомендованная доза для детей с массой тела до 40 кг, в случае осложненных или неосложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи, пневмонии, а также в случае эмпирического лечения фебрильной нейтропении составляет 50 мг/кг. фебрильную нейтропению и бактериальный менингит – каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней, тяжелые инфекции могут потребовать более продолжительного лечения.

Детям с массой тела 40 кг и более цефепим назначать, как и взрослым.

Введение препарата. Цефепим можно вводить внутривенно или с помощью глубокой внутримышечной инъекции в большую мышечную массу (например, в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы – gluteus maximus).

Внутривенное введение. Внутривенный путь введения предпочтителен для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями.

При внутривенном способе введения цефепим растворить в стерильной воде для инъекций, в 5% растворе глюкозы для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида, как указано в следующей таблице. Вводят внутривенно медленно в течение 3-5 минут или через систему для внутривенного введения.

Внутримышечное введение. Цефепим можно растворить в стерильной воде для инъекций, 0,9% растворе хлорида натрия для инъекций, 5% растворе глюкозы для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, 0,5% или 1 % растворе лидокаина гидрохлорида в концентрациях, указанных ниже в таблице.

	Объем раствора для разбавления (мл)	Примерный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация Кефпима (мг/мл)
Внутривенное введение 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутримышечное введение 1 г/флакон	3	4,4	230

Готовый раствор цефепима перед введением следует зрительно проверить на отсутствие механических включений.

Приготовленные растворы препарата для внутримышечного и внутривенного введения можно хранить в течение 24 ч при комнатной температуре или 7 дней в холодильнике (2-8 °C).

Дети

Применять детям от 1 месяца.

Передозировка

Симптомы: в случаях значительного превышения рекомендуемых доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, усиливаются проявления побочного действия. Симптомы передозировки включают энцефалопатию, сопровождающуюся галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, запятой, миоклонией, эпилептоформными приступами, нейромышечной возбудимостью.

Лечение. Следует прекратить введение препарата, провести симптоматическую терапию. Применение гемодиализа ускоряет удаление цефепима из организма;

Перитонеальный диализ малоэффективен. Тяжелые аллергические реакции немедленного типа требуют применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

Побочные реакции

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, анафилактический шок, ангионевротический отек.

Со стороны кожи: кожная сыпь, эритема, зуд, крапивница.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, кандидоз полости рта, диарея, колит (в том числе псевдомембранозный), запор, боль в животе, диспепсия, изменение ощущения вкуса.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны нервной системы: головокружение, головные боли, беспокойство, бессонница, парестезии, спутанность/потеря сознания, судороги/эпилептоформные приступы, миоклония, энцефалопатия, галлюцинации, ступор, кома.

Общие нарушения и изменения в месте введения: повышение температуры тела, потливость, боль в груди/спине, астения, изменения в месте введения, включая воспаление, флебит, боль.

Инфекции: кандидоз, вагинит, генитальный зуд, псевдомембранозный колит, другие суперинфекции.

Со стороны дыхательной системы: расстройства дыхания, кашель, боли в горле, одышка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, вазодилатация, боли в области сердца, периферические отеки.

Со стороны мочевыводящей системы: почечная недостаточность.

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, эозинофилия, транзиторная лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Лабораторные показатели: увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина, увеличения протромбинового времени или парциального тромбластинового времени (ПТВ) и положительный результат теста Кумбса без гемолиза или , псевдоположительная реакция на глюкозу в моче

Кроме вышеупомянутых побочных реакций возможны побочные реакции, характерные для антибиотиков группы цефалоспоринов: синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровотечения, нарушение функции печени, нарушение функции печени.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1000 мг порошка во флаконе; по 1 флакону в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Астрал Стеритех Приват Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

911, Джи. Ай. Ди. Си., Макарпура, Вадодара, Гуджарата 390 010, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).