

Состав

действующее вещество: цефепим в виде цефепима дигидрохлорида моногидрата (стерильного в пересчете на 100 % безводный цефепим) – 1 г;

вспомогательное вещество: L-аргинин.

Лекарственная форма

Порошок для раствора для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Прочие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины IV поколения. Код АТХ J01D E01.

Фармакодинамика

Цефепим оказывает действие путем угнетения синтеза ферментов стенки бактерии. Препарат имеет широкий спектр действия относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий, высоко устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, обладает малым сродством в отношении бета-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

Цефепим активен в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительные аэробы:

Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);
Staphylococcus epidermidis (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);
другие штаммы стафилококков, включая *S. hominis*, *S. saprophyticus*;
Streptococcus pyogenes (стрептококки группы А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину – МПК от 0,1 до 1 мкг/мл); другие бета-гемолитические стрептококки (группы С, G, F), *S. bovis* (группа D), стрептококки группы *Viridans*.

Большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метициллину, резистентны к большинству

цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим;

грамотрицательные аэробы:

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

Цефепим неактивен в отношении некоторых штаммов *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*);

анаэробы:

Bacteroides spp., включая *B. melaninogenicus* и другие микроорганизмы ротовой полости, относящиеся к *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp. (цефепим неактивен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*).

Фармакокинетика

Период полувыведения препарата – около 2 часов. У здоровых людей кумуляции препарата в организме не отмечалось.

Метаболизируется цефепим в N-метилпиролидин, который быстро превращается в оксид

N-метилпиролидина. Общий клиренс составляет 120 мл/мин. Препарат в основном выделяется почками (средний почечный клиренс составляет 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85 % введенной дозы в виде неизмененного цефепима, 1 % N-метилпиролидина, около 6,8 % оксида N-метилпиролидина и около 2,5 % эпимера цефепима. Связывание цефепима с белками плазмы крови не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови и составляет менее чем 19 %.

Цефепим хорошо распределяется в организме и достигает терапевтической концентрации в моче, желчи, перитонеальной жидкости, слизистом секрете бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре.

Концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин после однократного внутривенного/внутримышечного введения приведены в таблице ниже.

Средние концентрации цефепима в плазме крови (мкг/мл)

Доза цефепима	0,5 часа	1 час	2 часа	4 часа	8 часов	12 часов
Внутривенно						
500 мг	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 г	78,9	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
Внутримышечно						
500 мг	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 г	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения цефепима увеличивается. У пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек, находящихся на диализе, период полувыведения составляет 13 часов для гемодиализа и 19 часов – для перитонеального диализа.

Фармакокинетика цефепима при нарушенной функции печени или муковисцидозе не изменена. Для таких пациентов не требуется коррекция дозы.

Дети.

У детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократной внутривенной инъекции общий клиренс и объем распределения в стационарном состоянии составляют 3,3 (\pm 1,0) мл/мин/кг и 0,3 (\pm 0,1) л/кг соответственно.

Около 60,4 (\pm 30,4) % от введенной дозы цефепима выделяется в неизменном виде с мочой, почечный клиренс равен 2,0 (\pm 1,1) мл/мин/кг. После внутримышечного введения максимальная концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляет в среднем 68 мкг/мл через 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрация цефепима в плазме крови составляет 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность после внутримышечной инъекции цефепима составляет в среднем 82 %. Возраст и пол

пациентов не влияют на клиренс препарата.

Концентрации препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей, больных бактериальным менингитом

Время после введения (ч)	Концентрация в плазме крови (мкг/мл)*	Концентрация в СМЖ (мкг/мл)*	Отношение концентрации в СМЖ/плазме крови *
0,5	67,7 ± 51,2	5,7 ± 0,14	0,12 ± 0,14
1	44,1 ± 7,8	4,3 ± 1,5	0,10 ± 0,04
2	23,9 ± 12,9	3,6 ± 2,0	0,17 ± 0,09
4	11,7 ± 15,7	4,2 ± 1,1	0,87 ± 0,56
8	4,9 ± 5,9	3,3 ± 2,8	1,02 ± 0,64

* возраст от 3,1 месяца до 12 лет со стандартным отклонением в возрасте ± 3 года.

Доза препарата 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении на протяжении 5-20 минут каждые 8 часов. Концентрация в плазме крови и СМЖ определялась в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

Показания

Взрослые.

Инфекции, вызванные чувствительной к препарату микрофлорой:

- дыхательных путей, в том числе пневмония, бронхит;
- кожи и подкожной клетчатки;
- интраабдоминальные инфекции, в том числе перитонит и инфекции желчевыводящих путей;
- инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит;
- гинекологические;
- септицемия.

Эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой.

Профилактика послеоперационных осложнений в интраабдоминальной хирургии.

Дети.

- пневмония

- инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит;
- инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- септицемия,
- эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой;
- бактериальный менингит.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефепиму или L-аргинину;
- гиперчувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда, пенициллинам или другим бета-лактамым антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Раствор цефепима совместим со следующими парентеральными растворами: 0,9% раствором натрия хлорида, 5% или 10% растворами глюкозы, 6 М раствором натрия лактата для инъекций, раствором Рингера лактата с 5% раствором глюкозы для инъекций.

Учитывая потенциальную нефротоксичность и ототоксичность аминогликозидных антибиотиков, высокие дозы данных препаратов применяют одновременно с Цефепимом под контролем функции почек.

Применение цефалоспоринов с диуретиками (например, фуросемид) приводит к повышению нефротоксичности первых.

Во избежание возможного лекарственного взаимодействия с другими препаратами, раствор цефепима (как и большинство других бета-лактаменных антибиотиков) не вводят одновременно с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и Нетромицина сульфата. В случае назначения препарата Цебопим с указанными препаратами вводят каждый антибиотик отдельно.

Сопутствующее лечение бактериостатическими антибиотиками может влиять на действие бета-лактаменным антибиотикам.

Влияние 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

Гиперчувствительность

Перед применением препарата необходимо выяснить, отмечались ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности немедленного типа на цефепим, цефалоспорины, пенициллины или другие бета-лактамы антибиотики.

Цефепим следует применять с осторожностью пациентам с астмой или аллергическим диатезом. Состояние пациента необходимо тщательно контролировать во время первого введения. Если возникает аллергическая реакция, лечение следует немедленно прекратить.

Антибиотики следует назначать с осторожностью всем пациентам с любыми формами аллергии, особенно на лекарственные препараты. При появлении аллергической реакции применение препарата следует прекратить. Серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа могут требовать применения адреналина и других форм терапии. У пациентов с высоким риском тяжелых инфекций (например, у пациентов, которые имели в анамнезе трансплантацию костного мозга при сниженной его активности, которая возникает на фоне злокачественной гематологической патологии с тяжелой прогрессирующей нейтропенией) монотерапия может быть недостаточной, поэтому показана комплексная антимикробная терапия.

Антибактериальная активность цефепима

Маловероятно, что назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или его профилактическое применение будет полезным, но это может увеличить риск появления бактерий, невосприимчивых к этому препарату.

Длительное применение цефепима (как и других антибиотиков) может приводить к развитию суперинфекции. Необходимо проводить повторную проверку состояния пациента. В случае развития суперинфекции необходимо начать адекватные меры лечения.

Почечная недостаточность

Пациентам с нарушением функции почек (с клиренсом креатинина < 50 мл/мин) дозу препарата следует скорректировать, чтобы компенсировать замедление скорости почечного выведения. Поскольку высокие концентрации антибиотика в сыворотке крови могут иметь место при обычных дозах у пациентов с почечной недостаточностью или другими состояниями, которые могут ухудшить функции почек, при введении цефепима таким пациентам поддерживающая доза должна

быть снижена. При определении следующей дозы препарата следует учитывать степень нарушения функции почек, тяжесть инфекции и восприимчивости к микроорганизмам, которые вызвали инфекцию.

Во время постмаркетингового исследования были зарегистрированы следующие серьезные побочные реакции: обратная энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги (в т.ч. эпилептический статус) и/или почечная недостаточность. Большинство случаев наблюдались у пациентов с почечной недостаточностью, получавших дозы цефепима, превышающие рекомендуемые.

В большинстве случаев симптомы нефротоксичности были обратные и исчезали после отмены цефепима и/или после гемодиализа.

Clostridium difficile ассоциированная диарея

Сообщалось о антибиотико-ассоциированной диарее и антибиотико-ассоциированном колите, включая псевдомембранозный колит и диарею, связанную с *Clostridium difficile*, в связи с применением почти всех антибиотиков, включая цефепим, что может варьировать от легкой диареи до колита с летальным исходом. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается серьезная диарея во время или после применения цефепима. Если подозревается или подтверждается антибиотико-ассоциированная диарея или антибиотико-ассоциированный колит, следует прекратить лечение антибактериальными средствами, включая цефепим, и немедленно начать адекватные терапевтические мероприятия. Препараты, подавляющие перистальтику, в данной ситуации противопоказаны.

Пациенты пожилого возраста

Известно, что цефепим в значительной степени выделяется почками, и риск токсических реакций на этот препарат может быть выше у пациентов с почечной недостаточностью. Поскольку пожилые пациенты более склонны к снижению функции почек, следует осторожно подходить к выбору дозы, а функцию почек следует контролировать.

Серологическое тестирование

Цефалоспорины склонны абсорбироваться на поверхности эритроцитов и вступать в реакцию с антителами, направленными против препаратов, результатом чего является положительный тест Кумбса. У пациентов, которые принимали цефепим 2 раза в сутки, описано положительный тест Кумбса при отсутствии признаков гемолиза.

При проведении анализа мочи на глюкозурию возможен ложно-положительный результат. По этой причине определение глюкозы в моче следует проводить глюкозооксидазными методами в период лечения препаратом.

Необходимо осуществлять контроль протромбинового времени.

При применении лидокаина в качестве растворителя следует учесть информацию по безопасности лидокаина.

Было доказано, что L-аргинин изменяет метаболизм глюкозы и одновременно увеличивает уровень калия в сыворотке крови при применении доз, которые в 33 раза превышают максимальную рекомендованную дозу цефепима. Эффекты при более низких дозах на данный момент неизвестны.

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

Не изучали. В случае возникновения головокружения, галлюцинаций, спутанности сознания или других побочных эффектов со стороны нервной системы, которые могут влиять на скорость реакции, следует воздержаться от управления автомобилем или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Исследования на животных продемонстрировали отсутствие воздействия на репродуктивную функцию и отсутствие какого-либо вредного воздействия на плод. Однако адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому Цебопим в период беременности можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефепим проникает в грудное молоко в очень небольшом количестве, поэтому во время лечения Цебопимом кормления грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на переносимость.

Дозы и путь введения могут варьировать в зависимости от чувствительности, локализации и типа микроорганизмов, степени тяжести инфекции, а также возраста и функционального состояния организма пациента. Обычно взрослым препарат следует вводить по 1 г внутривенно/внутримышечно через каждые 12 часов. Курс лечения составляет 7-10 дней. Тяжелые инфекции могут потребовать

более длительного лечения.

Рекомендации относительно дозирования препарата Цебопим для взрослых приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести)	500 мг-1 г внутривенно или внутримышечно	каждые 12 часов
Другие инфекции (легкой и средней степени 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

Пациентам старше 65 лет с нормальной функцией почек дозы препарата не требуют коррекции.

Профилактика возможного инфицирования при проведении хирургических операций. 2 г препарата вводить внутривенно капельно в течение 30 минут за 1 час до начала хирургической операции. После окончания введения дополнительно вводить 500 мг метронидазола внутривенно. Раствор метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Цебопим. В случае одновременного применения каждый антибиотик вводить в отдельных системах. При использовании одной системы для двух препаратов - перед инфузией метронидазола систему следует промыть.

Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение такой же дозы препарата Цебопим с последующим введением метронидазола.

Дети возрастом от 1 до 2 месяцев. Применять только по жизненным показаниям. Вводить в дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов. Состояние детей с массой тела до 40 кг, которые получают лечение Цебопимом, нужно постоянно контролировать.

Дети возрастом от 2 месяцев. Максимальная доза для детей не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Для детей с массой тела до 40 кг рекомендованная доза составляет 50 мг/кг каждые 12 часов (пациентам с фебрильной нейтропенией и бактериальным менингитом - каждые 8 часов).

Продолжительность терапии составляет 7-10 дней, тяжелые инфекции могут требовать более длительного лечения.

Детям с массой тела 40 кг и больше Цебопим назначать, как и взрослым.

Нарушения функции почек. У пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) необходимо корректировать режим введения препарата. При этом начальная доза Цебопима аналогична дозе для пациентов с неизменной функцией почек. Рекомендованные поддерживающие дозы препарата Цебопим приведены в таблице 2.

Таблица 2

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендованные поддерживающие дозы			
	Инфекции мочевыделительных путей (легкой и средней степени тяжести)	Другие инфекции (легкой и средней степени тяжести)	Тяжелые инфекции	Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции
> 50	500 мг каждые 12 часов	1 г каждые 12 часов	2 г каждые 12 часов	2 г каждые 8 часов
	Обычное дозирование адекватное тяжести инфекции, коррекция дозы не требуется			
30-50	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	2 г каждые 24 часа	2 г каждые 12 часов
11-29	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	2 г каждые 24 часов
≤ 10	250 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часов
гемодиализ	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часов

Введение препарата.

Цебопим вводить внутривенно или глубоко внутримышечно в большую мышечную массу (например, в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы).

Внутривенное введение. Данный путь введения преимущественно применяется пациентам с тяжёлыми, угрожающими жизни инфекциями.

При внутривенном способе введения Цебопим растворить в 5 или 10 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида, как указано в таблице 3. Готовый раствор вводить струйно медленно в течение 3-5 минут или капельно через систему для внутривенного введения.

Внутримышечное введение. Цебопим растворить в стерильной воде для инъекций, 0,9 % растворе натрия хлорида, 5 % растворе глюкозы для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, 0,5 % или 1 % растворе лидокаина гидрохлорида в концентрациях, указанных в таблице 3.

При применении лидокаина в качестве растворителя перед введением следует сделать кожную пробу на его переносимость.

Как и другие лекарственные средства, применяемые парентерально, готовые растворы препарата перед введением необходимо проверять на отсутствие механических включений.

Таблица 3

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
Внутривенное введение			
500 мг/флакон	5	5,7	90
1 г/флакон	10	11,4	90
2 г/флакон	10	128,	160
Внутримышечное введение			
500 мг/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3,0	4,4	230

Дети

Препарат применять детям в возрасте от 1 месяца.

При применении лидокаина в качестве растворителя следует учесть информацию по безопасности лидокаина.

Передозировка

Симптомы: в случае значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, усиливаются проявления побочного действия. Симптомы передозировки включают энцефалопатию, сопровождающееся галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, миоклонией, эпилептоформными приступами, нейромышечной возбудимостью.

Лечение. Следует прекратить введение препарата, провести симптоматическую терапию. Применение гемодиализа ускоряет выведение цефепима из организма перитонеальный диализ малоэффективен. Тяжелые аллергические реакции немедленного типа требуют применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

Побочные реакции

Побочные реакции наблюдаются редко.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксии, анафилактический шок, ангионевротический отек.

Кожа и подкожная клетчатка: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Пищеварительная система: тошнота, рвота, кандидоз ротовой полости, диарея, колит, запор, боль в животе, диспепсия, изменение ощущения вкуса.

Гепатобилиарной системы: гепатит, холестатическая желтуха.

Нервная система: головокружение, головная боль, беспокойство, бессонница, парестезии, спутанность/потеря сознания, судороги/эпилептоформные нападения, 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.

Дыхательная система: нарушения дыхания, кашель, боль в горле, одышка.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, вазодилатация, боль в области сердца.

Мочевыделительной системы: почечная недостаточность.

Кровь и лимфатическая система: анемия, эозинофилия, транзиторная лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Лабораторные показатели: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина в плазме крови, увеличение протромбинового времени или парциального тромбластинового времени (ПТВ) и положительный результат теста Кумбса без гемолиза, временное увеличение азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки крови, ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

Кроме вышеупомянутых побочных реакций возможные 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, холестаза, панцитопения.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Готовый раствор препарата стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре или 7 дней при хранении в холодильнике (2-8 °С). С микробиологической точки зрения данное лекарственное средство следует применять немедленно. Если его не используют немедленно, то ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

Упаковка

Порошок для раствора для инъекций по 1 г во флаконе.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр
«Борщаговский химико-фармацевтический завод».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления
деятельности**

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Источник инструкции

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