Состав

действующее вещество: цефепима гидрохлорид Ф.США эквивалентный цефепима;

1 флакон содержит цефепима гидрохлориду Ф.США эквивалентно цефепима - 1 г;

вспомогательные вещества: L-аргинин.

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. β-лактамные антибиотики. Цефалоспорины четвертого поколения. Код АТХ J01D E01.

Фармакодинамика

Цефепим подавляет синтез ферментов стенки бактериальной клетки и имеет широкий спектр действия относительно различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефепим высокостойкий к гидролизу большинством b-лактамаз и низкой родство по b-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

Цефепим активен в отношении следующих микроорганизмов:

- *грамположительные аэробы* Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis (включая их штаммы, продуцирующие b-лактамазы) другие штаммы стафилококков, включая S. hominis, S. saprophyticus; Streptococcus pyogenes (стрептококки группы A); Streptococcus agalactiae (стрептококки группы B); Streptococcus pneumoniae (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину - МПК от 0,1 до 1 мкг/мл) другие b-гемолитические стрептококки (группы C, G, F), S. bovis (группа D), стрептококки группы Viridans. Большинство штаммов энтерококков, например, Enterecoccus 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, lwoffi) Aeromonas hydrophila; Capnocytophaga spp.; Citrobacter spp., Включая C. diversus, C. freundii; Campylobacter jejuni; Gardnerella vaginalis; Haemophilus ducreyi; H. influenzae (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазы) H. parainfluenzae; Hafnia alvei; Legionella spp.; Morganella morganii; Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазы) Neisseria gonorrhoeae (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазы) N. meningitidis; Pantoea agglomerans (известный как Enterobacter agglomerans) Providencia spp. (Включая P. rettgeri, P. stuartii) Salmonella spp.; Serratia (включая S. marcescens, S. liquefaciens) Shigella spp.; Yersinia enterocolitica. Цефепим неактивный о многих штаммов Xanthomonas maltophilia и 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 неактивный по Bacteroides fragilis и Clostridium difficile.

Фармакокинетика

Средние концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин через разное время после однократного и внутримышечного введения приведены в таблице.

Средние концентрации цефепима в плазме крови (мкг/мл) при внутривенном (в/в) и внутримышечном (в/м) введении.

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	16,0	4,5	1,4

В моче, желчи, перитонеальной жидкости, слизистом секрете бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре также достигаются терапевтические концентрации цефепима.

В среднем период полувыведения цефепима из организма составляет около 2 часов. У здоровых добровольцев, получавших дозы до 2 г с интервалом 8 часов в течение 9 дней, не наблюдалась кумуляция препарата в организме.

Цефепим метаболизируется в N-метилпирролидин, который быстро превращается в оксид N-метилпирролидин. Средний общий клиренс составляет 120 мл/мин. Цефепим выделяется почти исключительно за счет почечных механизмов регуляции, главным образом путем клубочковой фильтрации (средний почечный клиренс - 110 мл/мин). В моче проявляется примерно 85% введенной дозы в виде неизмененного цефепима, 1% N-метилпирролидин, около 6,8% оксида N-метилпирролидин и около 2,5% эпимер цефепима. Связывание цефепима с белками плазмы составляет менее 19% и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

Больным старше 65 лет с нормальной функцией почек не требуется коррекции дозы препарата, несмотря на меньшую величину почечного клиренса по сравнению с молодыми больными.

Исследования, проведенные с участием больных с разной степенью почечной недостаточности, продемонстрировали увеличение периода полувыведения из организма. В среднем период полувыведения у больных с тяжелыми нарушениями функции почек, нуждающихся в лечении путем диализа, составляет 13 часов при гемодиализе и 19 часов - при перитонеальном диализе.

Фармакокинетика цефепима у больных с нарушенной функцией печени или муковисцидозом не изменена. Корректировка дозы для таких больных не требуется.

Показания

Взрослые.

- инфекции, вызванные чувствительной к препарату микрофлорой:
- инфекции дыхательных путей, в том числе пневмония, бронхит;
- инфекции кожи, подкожной клетчатки и мягких тканей;
- интраабдоминальные инфекции, в том числе перитонит и инфекции желчевыводящих путей;
- гинекологические инфекции;
- 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

Повышенная чувствительность к цефепиму или L-аргинина, а также к антибиотикам цефалоспоринового класса, пенициллинов или других β-лактамных антибиотиков.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

При применении высоких доз аминогликозидов одновременно с препаратом Цефотрин следует внимательно следить за функцией почек из-за потенциальной нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков. Нефротоксичность отмечалась после одновременного применения других цефалоспоринов с диуретиками фуросемид.

Цефепим концентрацией от 1 до 40 мг/мл совместим с такими парентеральными растворами:

- 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций 5 и 10% растворы глюкозы для инъекций раствор 6М натрия лактата для инъекций, раствор 5% глюкозы и 0,9% натрия хлорида для инъекций раствор Рингера с лактатом и 5% раствором глюкозы для инъекций.

Во избежание возможного лекарственного взаимодействия с другими препаратами, растворы цефепима (как и большинства других b-лактамных антибиотиков) не вводить одновременно с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и Нетромицина сульфата. В случае назначения препарата Цефотрин с указанными препаратами вводят каждый антибиотик отдельно.

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 на основе ферментной реакции окисления глюкозы.

Особенности применения

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

Необходимо точно определить, отмечались ли ранее у больного реакции гиперчувствительности немедленного типа на цефепим, цефалоспорины, пенициллины или другие b-лактамные антибиотики. Антибиотики следует назначать с осторожностью всем больным с любыми формами аллергии, особенно на лекарственные средства. При появлении аллергической реакции применение препарата следует прекратить. Серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа могут требовать применения адреналина и других форм терапии.

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия сообщалось о случаях псевдомембранозного колита. Поэтому важно учитывать возможность развития этой патологии в случае возникновения диареи во время лечения Цефотрином. Возможен псевдомембранозный колит от легкой диареи до колита с летальным исходом. Легкие формы колита могут проходить после приема препарата умеренные или тяжелые состояния могут потребовать специального лечения.

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

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

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

При применении цефепима, как и при применении других препаратов этой группы, серьезные побочные реакции, такие как оборотные энцефалопатии (спутанность сознания, в том числе помрачение сознания), миоклония, судороги и/или почечная недостаточность, наблюдались чаще у пациентов с почечной недостаточностью, получали дозы препарата, превышающих рекомендуемые, и у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью на фоне рекомендованных доз цефепима. Некоторые случаи случались у пациентов, получавших дозы были скорректированы с учетом функции их почек. В большинстве случаев симптомы нефротоксичности были оборотные и исчезали после отмены цефепима и/или после гемодиализа.

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

Применение антибактериальных средств влечет за собой изменение нормальной микрофлоры толстого кишечника и может привести к разрастанию клостридий. Исследования показывают, что токсин, продуцируемый Clostridium difficile, является основной причиной антибиотикоассоциированной колита. После подтверждения диагноза псевдомембранозного колита необходимо принять терапевтических мероприятий. Псевдомембранозный колит средней степени тяжести может проходить после отмены препарата. В случае умеренной и тяжелой степеней необходимо рассмотреть целесообразность применения жидкостей и электролитов, пополнение белков и применения антибактериального препарата, эффективного в отношении Clostridium difficile.

Предупреждение.

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

Многие цефалоспорины, включая цефепим, ассоциируются со снижением активности протромбина. В группу риска входят пациенты с нарушением функции печени или почек, пациенты, которые плохо питаются, а также те, которые принимают длительный курс антимикробной терапии. Необходимо контролировать протромбин у пациентов группы риска и в случае необходимости назначать витамин К.

В период применения 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 до родов, следует учитывать, что положительный тест Кумбса может быть результатом применения препарата.

Применяя детям лидокаин как растворитель, следует принимать во внимание информацию по безопасности лидокаина.

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

Утилизация.

Поступления лекарственного средства во внешнюю среду следует свести к минимуму. Следует избегать попадания лекарственного средства в канализационную систему или бытовые отходы.

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

Учитывая возможность влияния препарата на центральную нервную систему, рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами во время применения Цефотрина.

Применение в период беременности или кормления грудью

Адекватных и хорошо контролируемых исследований при участии беременных женщин не проводили, поэтому Цефотрин 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, однако во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Обычная дозировка для взрослых составляет 1 г, вводить внутривенно или внутримышечно с интервалом в 12 часов. Обычная продолжительность лечения -

7-10 дней тяжелые инфекции могут потребовать более длительного лечения.

Однако дозировка и путь введения варьируют в зависимости от чувствительности микроорганизмов-возбудителей, степени тяжести инфекции, а также функционального состояния почек больного.

Рекомендации по дозировке препарата Цефотрин для взрослых приведены в таблице.

Степень тяжести инфекции	Доза и способ введения	Частота
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 в течение 30 минут. После этого вводить дополнительно 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Цефотрин. Систему для инфузии перед введением метронидазола следует промыть.

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

Нарушение функции почек. У больных с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу препарата Цефотрин необходимо откорректировать.

Рекомендуемые дозы цефепима для взрослых

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы

> 50	Обычная дозировка адекватное тяжести инфекции (см. Предыдущую таблицу), коррекция дозы не нужна			
	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 КК			
	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 часа	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
≤ 10	1 г каждые 24 часа	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, то КК можно определять по следующей формуле:

Мужчины:

масса тела (кг) x (140 - возраст)

КК (мл/мин) = ----------;

72 x креатинин сыворотки (мг/дл)

Женщины:

КК (мл/мин) = вышеприведенное значение x 0,85.

При гемодиализе за 3 часа из организма выделяется 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 48 часов.

Дети в возрасте от 1 до 2 месяцев. Назначать только по жизненным показаниям в дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов, в зависимости от тяжести инфекции. Состояние детей с массой тела до 40 кг, получающих лечение Цефотрином, нужно постоянно контролировать.

Детям при нарушении функции почек рекомендуется снижение дозы или увеличение интервала между приемами.

Расчет показателей клиренса креатинина у детей

$$\text{КК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0{,}55 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}};$$

или

$$\text{КК (мл / мин / 1,73 м2)} = \frac{0{,}52 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} - 3{,}6;$$

Дети в возрасте от 2 месяцев. Максимальная доза для детей не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Рекомендуемая доза для детей с массой тела до 40 кг, в случае осложненных или неосложненных инфекций мочевых путей (включая пиелонефрит), при неосложненных инфекциях кожи, пневмонии, а также в случае эмпирического лечения фебрильной нейтропении составляет 50 мг/кг каждые 12 часов (больным фебрильной нейтропенией и бактериальным менингитом - каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней, тяжелые инфекции могут требовать более длительного лечения.

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

Введение препарата. Цефотрин 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 больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями.

При внутривенном способе введения Цефотрин растворять в стерильной воде для инъекций, в 5% растворе глюкозы для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида, как указано в приведенной ниже таблице. Вводить медленно в течение 3-5 минут или через систему для внутривенного введения.

Внутримышечное введение. Цефотрин можно растворять в стерильной воде для инъекций, 0,9% растворе натрия хлорида 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, следующие в таблице.

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

Путь введения	Объем раствора для разведения (мл)	Объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
Внутривенное ведение: 1 г / флакон	10	11,4	90
Внутримышечное введение: 1 г / флакон	3	4,4	230

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

Для идентификации микроорганизма-возбудителя (возбудителей) и определения чувствительности к цефепиму следует сделать соответствующие микробиологические исследования. Однако Цефотрин можно применять в качестве монотерапии еще до идентификации микроорганизма-возбудителя, так как он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. У больных с риском смешанной аэробно-анаэробной (включая Bacteroides fragilis) инфекции к идентификации возбудителя можно начинать лечение препаратом Цефотрин в комбинации с препаратом, влияющим на анаэробы.

Дети

Применять детям в возрасте от 1 месяца.

Передозировка

Симптомы: в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек, усиливаются проявления побочного действия. Симптомы передозировки включают энцефалопатию, сопровождающееся галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, миоклонией, эпилептоформные нападения, нейромышечную возбудимость.

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 анафилаксии, анафилактический шок, ангионевротический отек;

со стороны дыхательной системы: кашель, боль в горле, одышка, расстройства дыхания;

со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, вазодилатация;

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

со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, беспокойство, судороги, головокружение, парестезии, эпилептоформные нападения;

со стороны пищеварительной системы: гепатит, холестатическая желтуха;

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница;

Со стороны репродуктивной системы: генитальный зуд, кандидоз;

другие: астения, потливость, лихорадка, вагинит, эритема, боль в груди, боль в спине, периферические отеки.

Локальные реакции в месте введения препарата:

при внутривенном - флебит и воспаление;

при внутримышечном - боль, воспаление.

После маркетинговые исследования:

- энцефалопатии (потеря сознания, галлюцинации, ступор, кома), эпилептоформные нападения, миоклония, почечная недостаточность;
- анафилаксия, в том числе анафилактический шок, транзиторная лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз и тромбоцитопения.

Лабораторные показатели: повышение уровня АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени (ПТТ) и положительный результат теста Кумбса без гемолиза. Временное увеличение азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки крови и транзиторная тромбоцитопения отмечались в менее 0,5% больных. Также отмечались транзиторная лейкопения и нейтропения.

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, холестаз, панцитопения.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 флакону с порошком в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Венус Ремедис Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Хил Топ Индустриал Эстейт, Джармаджари, ЕРИР Фазе-1 (Екстен.), Батоли Калан, Бадди, достать. Солан, Химачал-Прадеш, 173205, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.