

Состав

діюча речовина: сефепіме;

1 флакон містить цефепіму гідрохлорид у кількості, що відповідає цефепіму 1000 мг;

допоміжна речовина: аргінін.

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: стерильный порошок от белого до светло-желтого цвета, без видимых примесей; раствор порошка должен быть прозрачным от бесцветного до светло-желтого цвета рН раствора - 4-6.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Другие β-лактамы антибиотики. Цефалоспорины четвертого поколения. Цефепим. 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 большинства β-лактамаз и низкого родства по β-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 β-лактамазы) 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 - минимальная подавляющая концентрация от 0,1 до 1 мкг / мл) другие β-гемолитические стрептококки (группы С, G, F), *S. bovis* (группа D), стрептококки группы Viridans. (Большинство штаммов энтерококков, например *Enterococcus faecalis*, и стафилококки резистентны к метициллину, резистентны к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим)

граммотрицательные 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. agglomeratus*, *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*; *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу) *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазы) *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазы) *Nissera 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 к многим штаммам *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*)

анаэробы: *Bacteroides* spp., *B. melaninogenicus*, относящихся 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 через разное время после однократного и внутримышечного введения приведены в таблице.

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	Cmax, мг/мл	Tmax, час	AUC, мг/мл
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2	39,1 (3,5)	-	70,8 (6,7)
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	81,7 (5,1)	-	148,5 (15,1)

2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	163,9 (25,3)	-	284,4 (30,6)
500 мг в/м	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7	39,1 (3,5)	1,4 (0,9)	60 (8,0)
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4	29,6 (4,4)	1,6 (0,4)	137 (11,0)
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	57,5 (9,5)	1,5 (0,4)	262 (23,0)

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 часа. У здоровых людей, 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% эписмер цефепима. Связывание цефепима с белками плазмы крови составляет менее 19% и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

Для больных в возрасте от 65 лет, с нормальной функцией почек, не требуется коррекции дозы цефепима, несмотря на меньшую величину почечного клиренса по сравнению с молодыми больными.

Исследования, проведенные с участием больных с различной 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.

В случае введения дозы цефепима 50 мг / кг каждые 12 часов кумуляция препарата не отмечалась, в то время как максимальная концентрация в плазме крови, площадь под кривой и период полувыведения увеличивались примерно на 15% в стационарном состоянии при введении по схеме 50 мг / кг каждые 8 часов.

Показания

Взрослым.

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;
- гинекологические;
- септицемия.
- Эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой.
- Профилактика послеоперационных осложнений в интраабдоминальной хирургии.

Детям.

- 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 аргинину, а также к антибиотикам цефалоспоринового класса, пенициллинам или другим β-лактамам антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Применяя высокие дозы аминогликозидов одновременно с Цефепимом, 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 β -лактамных антибиотиков) не вводить одновременно с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и Нетромицина сульфата. При назначении цефепима с указанными препаратами вводить каждый антибиотик отдельно.

Особенности применения

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

Необходимо точно определить, отмечались ранее у больного реакции гиперчувствительности немедленного типа на цефепим, цефалоспорины, пенициллины или другие β -лактамные антибиотики. Антибиотики следует назначать с осторожностью всем больным 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.

Применять с осторожностью пациентам с заболеваниями пищеварительного тракта (в частности в анамнезе), особенно колитом.

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 цефепима. Исследования показывают, что токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является основной причиной антибиотикоассоциированной колита. После подтверждения диагноза псевдомембранозного колита необходимо принимать терапевтических мероприятий. Псевдомембранозный колит средней степени тяжести может исчезнуть после отмены препарата. В случаях колита умеренной и тяжелой степеней необходимо рассмотреть необходимость применения жидкостей и электролитов, пополнение белков и применения антибактериального препарата, эффективного в отношении *Clostridium difficile*.

Для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 60 мл / мин) дозу цефепима необходимо откорректировать с целью компенсации медленной скорости почечного выведения. Так как при применении обычных доз цефепима у пациентов с почечной недостаточностью или другими состояниями, которые могут ухудшать функцию почек, может увеличиваться экспозиция антибиотика, поддерживающая доза цефепима для таких пациентов должна быть уменьшена. При определении следующей дозы цефепима следует учитывать степень нарушения функции почек, тяжесть инфекции и степень чувствительности микроорганизма к антибиотику. В процессе постмаркетингового надзора препаратов цефепима были зарегистрированы тяжелые побочные явления, которые представляли угрозу для жизни, или летальные случаи: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кому), миоклония и судороги. Большинство случаев зафиксировано у пациентов с нарушенной функцией почек, получавших дозы цефепима, превышающих рекомендуемые. Иногда тяжелые реакции возникали у пациентов, получавших дозы, скорректированные с учетом функции почек. В большинстве случаев симптомы нефротоксичности были обратимыми и исчезали после отмены цефепима и / или после гемодиализа.

Предостережения.

Маловероятно, что назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или профилактическое применение (кроме профилактики послеоперационных осложнений) будет полезным, при этом такое назначение увеличивает 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 соответствующие меры.

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

Не изучена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому цефепим 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 на период лечения кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, яке слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Однак дозування і шлях введення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого.

Рекомендації щодо дозування препарату для дорослих наведені у таблиці 2:

Інфекції сечовивідних шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг-1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно
Дуже тяжкі та загрозові для життя інфекції	2 г внутрішньовенно

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом

30 хвилин. Після закінчення вводити додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з цефепімом. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу слід промити.

Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення рівної дози препарату з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше

30 мл/хв) дозу препарату необхідно відкоригувати.

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. таблицю 1), дози не потрібно			
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 12 годин
30-50	Коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну			
	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

11-29	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
≤ 10	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	500 мг кожні 24 години			

Якщо відома тільки концентрація креатиніну в сироватці крові, то кліренс креатиніну можна визначати за наведеною нижче формулою:

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у початкових нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 або 2 г залежно від тяжкості інфекції з інтервалом між дозами 48 годин.

Дітям віком 1-2 місяці препарат призначати тільки за життєвими показаннями. Стан дітей із масою тіла до 40 кг, які отримують лікування цефепімом, слід постійно контролювати.

Дітям із порушеннями функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Діти віком від 1 до 2 місяців. Цефепім слід призначати тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти віком від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт - кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати тривалішого лікування.

Діти з масою тіла 40 кг і більше.Цефепім призначати, як дорослим.

Введення препарату. Препарат можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза – *gluteus maximus*).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному введенні цефепім слід розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, у

5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено таблиці 3. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Препарат можна розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду у концентраціях, що вказані нижче у таблиці 3.

При застосуванні лідокаїну як розчинника перед введенням слід зробити шкірну пробу на його переносимість.

Таблиця 4

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна кількість цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення:			
500 мг/флакон	5	5,7	90
1 г/флакон	10	11,4	90
2 г/флакон	10	12,8	160

Внутрішньом'язове введення:			
500 мг/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовують парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму - збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак цефепім можна застосовувати як монотерапію ще до ідентифікації мікроорганізму - збудника, тому що має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Дети

Применять детям в возрасте от 1 месяца.

Передозировка

Симптомы. В случаях существенного превышения рекомендуемых доз, особенно у больных с нарушениями функции почек, усиливаются проявления побочного действия. Симптомы передозировки включают энцефалопатию, которая сопровождается галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, миоклонией, эпилептоформными припадками, нейромышечной возбужденностью.

Лечение. Необходимо 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

Повышенная чувствительность: зуд, крапивница, анафилаксия.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, кандидоз ротовой полости, диарея, колит (в том числе псевдомембранозный), боль в животе, запор.

Со стороны нервной системы: головная боль, эпилептоформные нападения, головокружение, парестезии;

другие: лихорадка, вагинит, эритема, вазодилатация, расстройства дыхания, генитальный зуд, кандидоз.

Локальные реакции в месте введения препарата: при в - флебит и воспаление;

при в - боль, воспаление.

Постмаркетинговые исследования:

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

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

Со стороны системы крови и лимфатической системы: гиперэозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения, пролонгация ПВ и активированного частичного тромбопластинового времени, артериальная гипотензия, вазодилатация, снижение концентрации фосфатов в сыворотке крови.

Со стороны иммунной системы: зуд, крапивница и лихорадка, тяжелая анафилаксия (анафилактический шок).

Со стороны нервной системы: энцефалит, парестезии (альтерация внимания и сознания могут привести к коме, галлюцинаций, миоклонуса, судом), спутанность сознания, головокружение, судороги, дисгевзия, тинит и / или тяжелая почечная недостаточность, которая чаще всего возникает у пациентов с нарушениями функции почек при превышении рекомендуемых доз, особенно у пациентов пожилого возраста. Обычно симптомы нейротоксичности носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата и / или гемодиализа.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, колит, особенно псевдомембранозный колит, язвы в полости рта.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: умеренное и преходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ - АЛТ).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: опухоль и боль в суставах.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: вагинит.

Нарушение общего состояния и нарушения связаны со способом применения препарата: флебит и тромбофлебит, боль и воспаление в месте инъекции.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

После приготовления раствора не допускать его замораживания.

После приготовления раствор для внутримышечного введения может сохраняться в течение 12 часов при температуре до 25 ° С и до 7 суток в оригинальной упаковке- в холодильнике при температуре 2-8 ° С.

После приготовления раствор для внутривенного введения может храниться до 24 часов при температуре 25 ° С и до 5 суток в оригинальной упаковке- в холодильнике при температуре 2-8 ° С.

Изменение цвета не влияет на активность препарата при условии, если препарат хранится должным образом, как рекомендовано производителем.

Упаковка

По 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Эксир Фармасьютикал Компани, Иран / Exir Pharmaceutical Company, Iran.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

2-ий км Рінг Роуд, Боруджерд 69189, Иран / 2nd Km Ring Road, Boroujerd 69189, Iran.

Источник инструкции

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