

## **Состав**

*действующее вещество: сефепиме;*

1 флакон содержит цефепима (в виде цефепима гидрохлорида) 1,0 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**

Противомикробные средства для системного применения.  $\beta$ -лактамы антибиотики. Цефалоспорины четвертого поколения. Код АТХ J01D E01.

## **Фармакодинамика**

Цефепим подавляет синтез ферментов стенки бактериальной клетки и обладает широким спектром действия относительно различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефепим высокоустойчив к гидролизу большинством  $\beta$ -лактамаз, имеет малое родство в отношении  $\beta$ -лактамаз, кодируемых хромосомными генами, и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

### Спектр антибактериальной активности.

*К цефепиму чувствительны такие виды микроорганизмов:*

- грамположительные аэробы: Staphylococcus, methicillin resistant, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae;
- грамотрицательные аэробы: Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Morganella morganii, Neisseria, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Salmonella, Serratia, Shigella;
- анаэробы: Clostridium perfringens, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella.

К цефепиму умеренно чувствительны (*in vitro*) следующие виды микроорганизмов:

*Pseudomonas aeruginosa* (грамотрицательные аэробы).

К цефепиму резистентны следующие виды микроорганизмов:

- грамположительные аэробы: *Enterococci*, *Listeria*, *Staphylococcus*, methicillin resistant \*;
- грамотрицательные аэробы: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*;
- анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

\* Частота резистентности к метициллину составляет примерно 30-50 % всех стафилококков и в большинстве случаев характерна для стационаров.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика цефепима линейная в диапазоне доз 250 мг – 2 г (внутривенно) и 500 мг – 2 г (внутримышечно) и является неизменной в течение всего периода терапии.

После внутримышечного введения абсорбция происходит быстро и полностью.

*Распределение.* Средние концентрации цефепима в плазме после однократной 30-минутной внутривенной инфузии 250 мг, 500 мг, 1 г, 2 г или после однократного внутримышечного введения 500 мг, 1 г, 2 г у мужчин 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
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

Распределение цефепима в тканях не изменяется в диапазоне доз 250-2000 мг. Средний объем распределения в равновесном состоянии – 18 литров. Средний период полувыведения – 2 часа. Аккумуляция препарата не отмечалась у пациентов, принимавших препарат в дозе 2 г внутривенно каждые 8 часов в течение 9 дней. Связывание с белками крови – ниже 19 % и не зависит от концентрации цефепима в плазме крови. Период полувыведения более

длительный у пациентов с почечной недостаточностью.

*Метаболизм.* Цефепим не метаболизируется. Примерно 7 % от принятой дозы превращается в N-метилпирролидин, который быстро превращается в оксид N-метилпирролидина и выводится с мочой.

*Выведение.* Средний общий клиренс составляет 120 мл/мин. Средний общий почечный клиренс цефепима составляет 110 мл/мин, его элиминация происходит преимущественно путем клубочковой фильтрации. 85 % введенной дозы выводится в неизменном виде с мочой. После внутривенного введения 500 мг цефепима его концентрация в плазме крови ниже уровня количественного определения через 12 часов, в моче – через 16 часов. Средняя концентрация в моче через 12-16 часов после введения составляет 17,8 мкг/мл. После внутривенного введения 1 г или 2 г цефепима средняя концентрация в моче во временном промежутке 12-24 часа составляет 26,5 и 28,8 мкг/мл соответственно. Через 24 часа концентрация цефепима в плазме крови ниже уровня количественного определения.

У пациентов с нарушениями функции печени после однократного введения 1 г цефепима его фармакокинетика не изменялась. Поэтому нет необходимости изменять режим дозирования.

Распределение цефепима у пациентов пожилого возраста изучали только у пациентов с нормальной функцией почек. При лечении этой группы пациентов нет необходимости изменять режим дозирования.

Фармакокинетика цефепима у детей от 2 месяцев не отличается от фармакокинетики у взрослых.

У пациентов с нарушениями функции почек различной степени значительно увеличивается период полувыведения препарата. Наблюдается линейная корреляция между общим клиренсом и клиренсом креатинина у пациентов с нарушениями функции почек. Период полувыведения цефепима у пациентов, находящихся на диализе, составляет 13-17 часов.

## **Показания**

Инфекции, возбудители которых чувствительны к цефепиму.

*Взрослые:*

- септицемия;
- интраабдоминальные инфекции, в том числе перитонит и инфекции желчевыводящих путей;

- инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- гинекологические инфекции;
- инфекции дыхательных путей, в том числе пневмония, бронхит;
- профилактика послеоперационных осложнений в интраабдоминальной хирургии;
- эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой.

#### *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 антибиотикам группы цефалоспоринов или L-аргинину, пенициллинам или другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам.

#### Несовместимость.

Не смешивать в одной емкости с другими лекарственными средствами.

Применять растворители, указанные в разделе «Способ применения и дозы».

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Возможны случаи повышения активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получающих цефалоспорины.

Применяя высокие дозы аминогликозидов одновременно с препаратом Цефепим, следует внимательно следить за функцией почек из-за потенциальной нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков.

Нефротоксичность отмечалась после одновременного применения других цефалоспоринов с диуретиками, такими как фуросемид.

Цефепим совместим с такими растворителями: вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (с или без 5% раствора глюкозы), 5 и 10% растворы глюкозы для инъекций, 1/6М раствор натрия лактата для инъекций, раствор Рингера лактата (с или без 5% раствора глюкозы), раствор лидокаина гидрохлорида.

Как и в случаях с другими цефалоспоридами, восстановленный раствор может приобрести желто-янтарный цвет, но это не означает потерю активности.

Во избежание возможного лекарственного взаимодействия с другими препаратами, 5% раствор препарата (как и большинство других  $\beta$ -лактамов) не вводят одновременно с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и нетилмицина сульфата. В случае одновременного назначения Цефепима с указанными препаратами каждый антибиотик вводят отдельно.

### **Особенности применения**

При возникновении аллергических реакций необходимо прекратить введение препарата.

Серьезные реакции повышенной чувствительности немедленного типа могут требовать применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

Перед началом лечения цефепимом следует тщательно собрать анамнез с целью определения наличия у пациента реакции гиперчувствительности к цефепиму или к любому другому препарату группы цефалоспоринов, пенициллинов или  $\beta$ -лактамов антибиотиков.

Антибиотики следует назначать с осторожностью всем больным с любыми формами аллергии, особенно на лекарственные средства. Если есть сомнения, необходимо присутствие врача при первом введении для принятия неотложных мер в случае возникновения анафилактической реакции.

При применении почти всех антибиотиков широкого спектра действия сообщали о случаях псевдомембранозного колита. Поэтому важно учитывать возможность развития этой патологии в случае появления диареи во время лечения препаратом. Легкие формы колита могут исчезать после применения препарата, умеренные или тяжелые состояния могут потребовать специального лечения.

Возникновение диареи может свидетельствовать о наличии псевдомембранозного колита, диагностика которого основывается на данных колоноскопии. Это явление требует немедленного прекращения лечения и начала соответствующей специфической терапии.

Поскольку функция почек с возрастом снижается, дозу пожилым пациентам необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек у каждого конкретного больного.

Пациентам с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. Целесообразно контролировать функцию почек при одновременном применении цефепима с потенциально нефротоксичными антибиотиками (особенно аминогликозидами) и сильными диуретиками.

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

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

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

Как и в случае с другими антибиотиками, применение препарата Цефепим может приводить к колонизации нечувствительной микрофлорой. В случае развития суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

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

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы не изучалось, однако при применении препарата следует учитывать возможность побочных реакций со стороны нервной системы.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.*

Клинических данных относительно применения цефепима женщинам в период беременности недостаточно. Цефепим беременным можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

*Период кормления грудью.*

В малых концентрациях цефепим проникает в грудное молоко. Поэтому в случае назначения цефепима кормление грудью необходимо прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на переносимость.

Обычная дозировка для взрослых составляет 1 г, препарат вводят внутривенно или внутримышечно с интервалом в 12 часов. Обычная продолжительность лечения – 7-10 дней; при тяжелых инфекциях возможно более длительное лечение.

Дозирование и путь введения варьируют в зависимости от чувствительности микроорганизмов-возбудителей, степени тяжести инфекции, а также функционального состояния почек больного. Рекомендации относительно дозирования препарата Цефепим для взрослых приведены в таблице.

Инфекции мочевых путей легкой и средней степени тяжести	500 мг – 1 г в/в или в/м	каждые 12 часов
Другие инфекции легкой и средней степени тяжести	1 г в/в или в/м	каждые 12 часов
Тяжелые инфекции	2 г в/в	каждые 12 часов
Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции	2 г в/в	каждые 8 часов

*Для профилактики развития инфекций при проведении хирургических вмешательств.*

За 60 минут до начала хирургической операции взрослым вводят 2 г препарата внутривенно в течение 30 минут. По окончании вводят дополнительно 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Цефепим. Систему для инфузии перед введением метронидазола необходимо промыть.

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

Нарушение функции почек. Цефепим выводится почками путем клубочковой фильтрации, поэтому больным с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу препарата Цефепим необходимо откорректировать.

Рекомендованные дозы цефепима для взрослых

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы			
>50	Обычная дозировка, адекватная тяжести инфекции (см. предыдущую таблицу), корректировка 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 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 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

\* В день проведения диализа инъекцию необходимо выполнять после сеанса диализа.

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

*Мужчины:*

масса тела (кг) x (140 - возраст)



клиренс креатинина (мл/мин) = -----.

72 x креатинин сыворотки (мг/дл)

*Женщины:*

клиренс креатинина (мл/мин) = значение по вышеприведенной формуле x 0,85.

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

*Дети от 1 до 2 месяцев.* Цефепим назначают только по жизненным показаниям из расчета 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 Цефепимом, нужно постоянно контролировать.

*Дети от 2 месяцев.* Максимальная доза для детей не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Обычная рекомендованная доза для детей с массой тела до 40 кг при осложненных или неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), 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 потребовать более длительного лечения. Детям с массой тела 40 кг и более Цефепим назначают в дозах, предусмотренных для взрослых.

Детям с нарушениями функции почек рекомендуется снижение дозы или увеличение интервала между введениями.

Расчет показателей клиренса креатинина у детей:

0,55 x рост (см)

клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = -----;

сывороточный креатинин (мг/дл)

*или*

0,52 x рост (см)

клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = ----- - 3,6;

сывороточный креатинин (мг/дл)

Препарат Цефепим можно вводить путем глубокой внутримышечной инъекции (0,5 г и 1 г), медленной внутривенной инъекции или инфузии (от 3-5 минут до 30 минут).

Внутривенное введение. Цефепим растворяют в воде для инъекций или любом другом совместимом растворителе в концентрациях, указанных в таблице 4. Растворы для внутривенного введения можно вводить непосредственно в вену путем медленной (3-5 минут) инъекции через систему для внутривенных вливаний или непосредственно в совместный инфузионный раствор (время инфузии - 30 минут).

При внутривенном способе введения Цефепим совместим с такими растворителями: вода для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций (с или без 5 % раствора глюкозы), 5 и 10 % растворы глюкозы для инъекций, 1/6М раствор натрия лактата для инъекций, раствор Рингера лактата (с или без 5 % раствора глюкозы).

Внутримышечное введение. Цефепим можно растворять в 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, указанных в таблице.

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

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
Внутривенное введение: 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 необходимо провести соответствующие микробиологические исследования. Однако Цефепим можно применять в форме 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 до идентификации возбудителя можно начинать лечение препаратом Цефепим в комбинации с препаратом, влияющим на анаэробы.

## **Дети**

Препарат применяют детям 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**

Цефепим обычно хорошо переносится.

*Аллергические реакции:* сыпь, зуд, крапивница, эритема, анафилактический шок, повышение температуры.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* понос, тошнота, рвота, запор, боль в животе, диспепсия, стоматит, колит (включая псевдомембранозный).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* боль за грудиной, тахикардия.

*Со стороны системы кроветворения:* агранулоцитоз, гиперэозинофилия, нейтропения, тромбопения, пролонгация протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, артериальная гипотензия, вазодилатация, снижение концентрации фосфатов в сыворотке крови.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель, боль в горле, одышка.

*Со стороны центральной нервной системы:* головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, беспокойство, спутанность сознания, судороги; энцефалопатия, которая может проявляться потерей сознания, галлюцинациями, ступором, комой; миоклония.

*Инфекции:* кандидоз.

*Реакции в месте введения:* при внутривенном вливании – флебит и воспаление, при внутримышечном введении – боль, воспаление.

*Отклонение данных лабораторных анализов:* повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или парциального тромбопластического времени и положительный результат теста Кумбса без гемолиза, иногда – временное увеличение азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки и транзиторная тромбоцитопения. Также наблюдались транзиторная лейкопения и нейтропения.

*Прочее:* астения, повышенная потливость, вагинит, периферические отеки, боль в спине.

### **Срок годности**

Цефепим, порошок для раствора для инъекций по 1,0 г, – 2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

### **Упаковка**

По 1 г порошка во флаконе, по 1 флакону в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков».

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

Украина, 61115, Харьковская обл., город Харьков, улица Северина Потоцкого, дом 36.

**Источник инструкции**

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