Состав

действующее вещество: цефепима гидрохлорид Ф.США эквивалентный цефепиму;

1 флакон содержит цефепима гидрохлорида Ф.США эквивалентно цефепиму - 1 г;

вспомогательное вещество: L-аргинин.

Лекарственная форма

Порошок для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Цефепим ингибирует синтез ферментов стены бактериальной клетки и имеет широкий спектр действия в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефепим высокоустойчив к гидролизу большинством b-лактамаз, имеет малое родство относительно b-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

Цефепим активен в отношении таких микроорганизмов:

грамположительные аэробы: Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis (включая их штаммы, продуцирующие b-лактамазу); 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-лактамазу); H. parainfluenzae; Hafnia alvei; Legionella spp.; Morganella morganii; Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазу); Neisseria gonorrhoeae (включая штаммы, продуцирующие b-лактамазу); 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 неактивен в отношении многих штаммов Xanthomonas maltophilia и Pseudomonas maltophilia;

анаэробы: Bacteroides spp., включая B. melaninogenicus и другие микроорганизмы полости рта, принадлежащие к Bacteroides; Clostridium perfringens; Fusobacterium spp.; Mobiluncus spp.; Peptostreptococcus spp.; Veillonella spp. Цефепим неактивен в отношении Bacteroides fragilis и Clostridium difficile.

Фармакокинетика.

Средние концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин через разное время после однократного введения 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 внутривенно с интервалом 8 ч в течение 9 дней, не наблюдалась кумуляция препарата в

организме.

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

Больным от 65 лет с нормальной функцией почек не требуется корректировка 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, включая пневмонию, бронхит;
- инфекции кожи, подкожной клетчатки и мягких тканей;
- интраабдоминальные инфекции, включая 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-аргинину, а также к антибиотикам цефалоспоринового класса, пенициллинам или другим β-лактамным антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, такими как фуросемид.

Цефепим концентрацией от 1 до 40 мг/мл совместим со следующими парентеральными растворами:

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

Чтобы избежать 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 нетилмицина сульфата. При назначении препарата Цефотрин с указанными препаратами вводят каждый антибиотик отдельно.

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 на основе ферментной реакции окисления

глюкозы.

Особенности по применению

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

Необходимо точно определить, отмечались ли раньше 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 лекарственными средствами. При появлении аллергической реакции применение препарата следует прекратить. Серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа могут потребовать 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 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 нуждаться в специальном лечении.

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

При продолжительном 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 следует снизить при введении цефепима таким пациентам. 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, судороги и/или почечная недостаточность, наблюдались чаще всего у пациентов с почечной недостаточностью. получали дозы, превышающие рекомендованные, и у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью на фоне рекомендованных доз цефепима. Некоторые случаи у пациентов, получавших дозы, которые были скорректированы с учетом функции их почек. В большинстве случаев симптомы нефротоксичности обратимы и исчезали после прекращения применения 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 приводит к изменению нормальной микрофлоры толстого кишечника и может привести к разрастанию клостридий. Исследования указывают на то, что токсин, продуцируемый Clostridium difficile, является основной причиной антибиотикоассоциированного колита. После подтверждения диагноза псевдомембранозного колита необходимо принять терапевтические меры. Псевдомембранозный колит умеренной степени тяжести может проходить после прекращения применения препарата. В случае умеренной и тяжелой степени необходимо рассмотреть целесообразность применения жидкостей и электролитов, пополнение белков и применение антибактериального препарата, эффективного в отношении Clostridium difficile.

Предостережение.

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 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, плохо питающиеся пациенты, а также принимающие длительный курс антимикробной терапии. Необходимо контролировать протромбин у пациентов группы риска и при 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 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 превышающих максимальную рекомендованную дозу цефепима. Эффекты при более низких дозах на данный момент неизвестны.

Утилизация.

Поступление лекарственного средства во внешнюю среду следует свести к минимуму. Следует предотвращать попадание лекарственного средства в канализационную систему или бытовые отходы.

Применение в период беременности или кормления грудью

Адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились, 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Учитывая возможность воздействия препарата на ЦНС, рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и работы с другими механизмами при применении Цефотрина.

Способ приминения 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 продолжительного 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 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 внутривенно в течение 30 минут. После этого дополнительно вводить 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Цефотрин. Систему 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 Цефотрин с последующим введением метронидазола.

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

Рекомендуемые дозы цефепима для взрослых

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы
> 50	Обычная дозировка адекватна тяжести инфекции (см. предыдущую таблицу), корректировка 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 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 клиренс креатинина можно определять по формуле:

Мужчины:

масса тела (кг) ´ (140 - возраст)

клиренс креатинина (мл/мин) = ---------- ---------

72 ´ креатинин сыворотки (мг/дл)

Женщины:

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

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

Дети 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, следует постоянно контролировать.

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

Расчет показателей клиренса креатинина у детей:

$$\text{клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м2)} = \frac{0{,}55 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}}$$

или

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

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 мочевых путей (включая пиелонефрит), при неосложненных инфекциях кожи, пневмонии, а также в случае эмпирического лечения фебрильной нейтропении составляет 50 мг/кг каждые 1 на 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 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 растворяют 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. Цефотрин можно растворять 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.

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

Путь введения	Объем раствора для разбавления (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 следует проверять на отсутствие механических включений.

Для идентификации микроорганизма-возбудителя (возбудителей) и определения чувствительности к цефепиму следует проделать соответствующие микробиологические исследования. Однако Цефотрин можно применять в качестве монотерапии еще до идентификации микроорганизма-возбудителя, так как он имеет широкий спектр 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 от 1 месяца.

Передозировка

Симптомы: в случаях значительного превышения рекомендуемых доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек, усиливаются побочные действия.

Симптомы передозировки включают энцефалопатию, сопровождающуюся галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, 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 эффекты

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

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

со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, вазодилатация;

со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диспепсия, кандидоз полости рта, 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 приступы;

со стороны гепатобилиарной 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, боли в груди, боли в спине, периферические отеки.

Локальные реакции в месте введения препарата:

при внутривенном – флебит и воспаление;

при внутримышечном – боль, воспаление.

Послемаркетинговые исследования:

энцефалопатии (потеря сознания, галлюцинации, ступор, кома), эпилептоформные приступы, миоклония, почечная недостаточность;

анафилаксия, включая анафилактический шок, транзиторную лейкопению, нейтропению, агранулоцитоз и тромбоцитопению.

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

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, холестаз, панцитопения.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Не смешивать в одной емкости с другими лекарственными средствами. Использовать растворители, указанные в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка

По 1 флакону с порошком в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Ананта Медикеар Лимитед

Адрес

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Империал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Великобритания.

Заявитель

Ананта Медикеар Лтд.