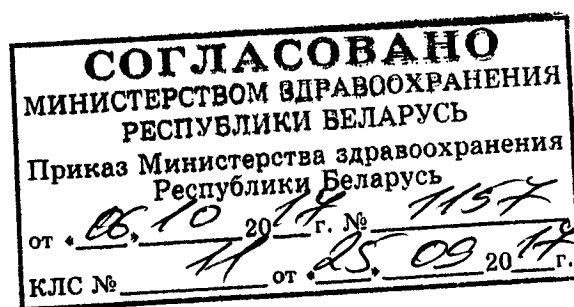




ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства ЦЕФЕПИМ

Торговое название: Цефепим.

Международное непатентованное название: Цефепим (Cefepime).

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Описание: порошок от белого до светло-желтого цвета.

Состав: один флакон содержит: *активное вещество:* цефепим (в виде цефепима гидрохлорида) – 500 мг или 1000 мг; *вспомогательное вещество:* L-аргинин.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Прочие бета-лактамы антибиотики.

Код АТС: J01DE01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая большинство штаммов, резистентных к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. Цефепим высокоустойчив к действию большинства бета-лактамаз; обладает малым сродством в отношении бета-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, быстро проникает в грамотрицательные бактерии. Отношение МБК (минимальная бактерицидная концентрация)/МИК (минимальная ингибирующая концентрация) для цефепима составляет менее 2 для более чем 80% изолятов всех чувствительных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Препарат активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов:

- аэробные грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А), *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину – МИК от 0,1 до 0,3 мкг/мл), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Streptococcus viridans*.

- аэробные грамотрицательные бактерии: *Pseudomonas spp.*, включая *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включая *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter spp.* (включая *E. agglomerans*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter calcoaceticus* (Iwoffii), *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenza* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis*.

(включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*.

Виды микроорганизмов, которые могут приобретать устойчивость

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*^{*}, *Staphylococcus epidermidis*^{**}, *Staphylococcus haemolyticus*^{**}, *Staphylococcus hominis*^{**}.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*^{***}, *Klebsiella oxytoca*^{***}, *Klebsiella pneumoniae*^{***}, *Pseudomonas aeruginosa*.

Устойчивые виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентные).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Legionella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp.

Примечания:

* в амбулаторной практике уровень резистентности составляет <10%;

** по меньшей мере, в одной области, уровень резистентности составляет более 50%;

*** все штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, устойчивы.

Большинство штаммов энтерококков, например *Enterococcus faecalis*, и метициллину-устойчивых стафилококков **резистентны** к цефепиму. Цефепим неактивен против многих изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*.

Фармакокинетика

Время достижения максимальной концентрации при в/в и в/м введении в дозе 0,5 г – к концу инфузии и 1-2 часа соответственно. Средние максимальные (C_{max}) концентрации цефепима в плазме крови при в/в введении в дозе 0,25 г, 0,5 г, 1 г и 2 г – 18, 39, 82 и 164 мкг/мл соответственно; при однократном в/м введении в дозе 0,5 г, 1 г и 2 г – 14, 30 и 57 мкг/мл соответственно. Максимальная концентрация цефепима в плазме крови при в/в введении в дозе 500 мг и 1 г составляет соответственно 39,1±3,5 мкг/мл и 81,7±5,1 мкг/мл. После в/м введения цефепим всасывается полностью. Абсолютная биодоступность цефепима у 8 пациентов после в/м инъекции в дозе 50 мг/кг составляла 82,3 (±15)%. При введении лекарственного средства в дозах 500 мг и 1 г максимальная концентрация в плазме крови составляет соответственно 13,9±3,4 мкг/мл и 29,6±4,4 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации составляет соответственно 1,4±0,9 ч и 1,6±0,4 ч. Терапевтические концентрации цефепима достигаются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, слизистом секрете бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре. Проникает в грудное молоко. Цефепим проходит через воспаленный гематоэнцефалический барьер. Клиническая значимость этих данных в настоящее время неясна. Объем распределения – 0,25 л/кг, у детей от 2 месяцев до 16 лет – 0,33 л/кг. Связывание цефепима с белками сыворотки крови составляет менее 19% и не зависит от концентрации антибиотика в крови. Метаболизируется в печени и почках на 15% с образованием N-метилпирролидина, который быстро превращается в соответствующий N-оксид. Около 85% цефепима экскретируется с мочой в неизмененном виде главным образом за счет клубочковой фильтрации; менее 1% введенной дозы обнаруживается в моче в виде N-метилпирролидин-N-оксида (6,8%) и в качестве эписмера цефепима (2,5%). Общий клиренс препарата составляет 120 мл/мин. Средний почечный клиренс цефепима составляет 110 мл/мин. Фармакокинетика цефепима существенно не изменяется у больных с нарушенной функцией печени (коррекции дозы не требуется); при почечной недостаточности период полувыведения цефепима увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом цефепима и клиренсом креатинина. Период полувыведения цефепима 2 часа; при проведении гемодиализа составляет 13 ч,

при непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе – 19 ч. Не кумулируется в организме.

Фармакокинетические параметры цефепима у детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после в/в введения в дозе 50 мг/кг сравнимы с параметрами у взрослых после в/в введения дозы 2 г.

Исследования фармакокинетики у *пожилых лиц* (65 лет и старше) установили уменьшение общего клиренса цефепима в зависимости от клиренса креатинина. Поэтому дозы цефепима у пожилых людей должны корректироваться по мере необходимости, если функции почек нарушаются.

Показания к применению

Цефепим применяют при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Взрослые:

- пневмония (умеренной и тяжелой степени);
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит) тяжелой степени, вызванные *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, или легкой и умеренной степени тяжести, вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Proteus mirabilis*, включая случаи, связанные с сопутствующей бактериемией этими микроорганизмами;
- неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей;
- осложненные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом);
- фебрильная нейтропения.

Данных в поддержку эффективности монотерапии цефепимом у этих пациентов недостаточно.

Дети:

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к цефепиму:

- бактериемия, связанная с одной из упомянутых инфекций или предположительно связанная;
- тяжелая пневмония;
- тяжелые инфекции мочевыводящих путей;
- бактериальный менингит;
- эмпирическое лечение фебрильных эпизодов у пациентов с умеренной (нейтрофилы $<1000/\text{мм}^3$) или тяжелой (нейтрофилы $\leq 500/\text{мм}^3$) нейтропенией.

У пациентов с высоким риском серьезной инфекции (например, у пациентов с недавней трансплантацией костного мозга, низким начальным артериальным давлением, онкогематологическими заболеваниями, тяжелой или длительной нейтропенией) антимикробная монотерапия не применима. Имеющиеся данные по эффективности монотерапии цефепимом у таких пациентов недостаточны. Если необходимо, рекомендуется комбинированная терапия с антибиотиком из группы аминогликозидов или гликопептидов с учетом индивидуального профиля риска пациента.

Способ применения и дозы

Цефепим вводится после восстановления внутримышечно или внутривенно медленно путем инфузии в течение не менее 30 минут.

Доза зависит от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции, функции почек и общего состояния пациента.

Рекомендованные дозы препарата для пациентов с клиренсом креатинина более 50 мл/мин

Тип инфекции	Доза	Частота введения препарата	Продолжительность ² (дни)
Взрослые и дети старше 12 лет (с массой тела более 40 кг)			

Пневмония (от умеренной до тяжелой), вызванная <i>S. pneumoniae</i> *, <i>P. aeruginosa</i> ¹ , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter species</i>	1-2 г в/в	Каждые 12 ч	10
Фебрильная нейтропения	2 г в/в	Каждые 8 часов	7**
От легкой до умеренной степени, неосложненные или осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванные <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> *	0,5-1 г в/в, в/м***	Каждые 12 часов	7-10
Тяжелые неосложненные или осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванные <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> *	2 г в/в	Каждые 12 часов	10
От умеренной до тяжелой степени, неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей, вызванные <i>S. aureus</i> (только метициллин-чувствительные), <i>S. pyogenes</i>	2 г в/в	Каждые 12 часов	10
Осложненные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом), вызванные <i>E. coli</i> , <i>Streptococci viridans</i> group, <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter species</i> , <i>B. fragilis</i>	2 г в/в	Каждые 8-12 часов	7-10
Дети в возрасте от 2 месяцев до 12 лет (с массой тела ≤40 кг):			
Тяжелые инфекции: Пневмония Осложненные инфекции мочевыводящих путей Серьезные инфекции	50 мг/кг массы тела	Каждые 12 часов	10
Очень тяжелые инфекции: Сепсис Бактериальный менингит Эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропии	50 мг/кг массы тела	Каждые 8 часов	7-10
Дети в возрасте от 1 до 2 месяцев			
Тяжелые инфекции: Пневмония Осложненные инфекции	30 мг/кг массы тела	Каждые 12 часов	10

мочевыводящих путей <i>Серьезные инфекции</i>		Каждые 8 часов	
<i>Очень тяжелые инфекции:</i> Сепсис Бактериальный менингит Эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении	30 мг/кг массы тела	Каждые 8 часов	7-10
Опыт применения у детей в возрасте до 2 месяцев ограничен и основывается на расчете доз, исходя из опыта применения дозы 50 мг/кг массы тела, полученной на основании фармакокинетических данных у пациентов старше 2 месяцев, что соответствует дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов для детей в возрасте от 1 до 2 месяцев. Дети этого возраста должны тщательно контролироваться во время введения препарата. Детям с массой тела более 40 кг рекомендуется доза, как для взрослых (смотрите таблицу). Детям старше 12 лет с массой тела менее 40 кг рекомендуется доза, как для детей с массой тела ≤ 40 кг. Максимальная доза у детей не должна превышать максимальную дозу для взрослых (2,0 г каждые 8 часов).			

* Включая случаи, связанные с одновременной бактериемией.

** Или до излечения нейтропении. У пациентов, у которых прошла лихорадка, но у которых остается нейтропения в течение более чем 7 дней, необходимо пересмотреть частоту введения препарата.

*** Внутримышечный путь введения используется только при легкой и умеренной степени неосложненной или осложненной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *E. coli*, когда внутримышечный путь введения является наиболее подходящим.

¹ при лечении пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*: 2 г вводить в/в каждые 8 часов.

² продолжительность лечения, как правило, составляет от 7 до 10 дней. Максимальная продолжительность в целом – не менее 7, но не более 14 дней. Продолжительность эмпирического лечения фебрильной нейтропении: от 7 дней до исчезновения нейтропении.

Пациенты с нарушенной функцией печени:

Нет необходимости в корректировке дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

Пациенты с нарушенной функцией почек:

У пациентов с клиренсом креатинина менее или равном 50 мл/мин доза препарата должна быть скорректирована с учетом более медленной скорости выведения препарата почками. Рекомендованная начальная доза лекарственного средства должна быть такой же, как у пациентов с клиренсом креатинина более 50 мл/мин, за исключением пациентов, находящихся на гемодиализе.

Рекомендуемые поддерживающие дозы препарата для пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин представлены ниже в таблице

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза препарата			
>50	500 мг каждые 12 часов	1 г каждые 12 часов	2 г каждые 12 часов	2 г каждые 8 часов
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 часа
Менее 11	250 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа
Непрерывный	500 мг каждые	1 г каждые	2 г каждые	2 г каждые

амбулаторный перитонеальный диализ	48 часов	48 часов	48 часов	48 часов
Гемодиализ*	1 г в 1 день, затем 500 мг каждые 24 часа			1 г каждые 24 часа

* в дни гемодиализа цефепим следует назначать после гемодиализа. Когда это возможно, цефепим следует вводить в одно и то же время каждый день.

Когда имеются только данные по стационарной концентрации креатинина сыворотки, можно пользоваться следующей формулой для определения клиренса креатинина:

Мужчины: Креатининовый клиренс (мл/мин) = вес (кг) × (140 – возраст)/72 × креатинин сыворотки (мг/дл).

Женщины: вышеприведенное значение × 0,85.

У больных, находящихся на гемодиализе, за 3 часа удаляется из организма приблизительно 68 % общего количества цефепима. Доза для пациентов на гемодиализе составляет 1 г в 1-й день, затем 500 мг каждые 24 часа для лечения всех инфекций, за исключением фебрильной нейтропении, при лечении которой доза составляет 1 г каждые 24 часа.

Данные о корректировке дозы в педиатрической практике для детей с нарушенной функцией почек отсутствуют. Однако, поскольку фармакокинетика схожа у взрослых пациентов и у детей, у *детей с нарушениями функции почек* рекомендуются изменения режима дозирования, пропорциональные тем, которые применяются у взрослых, в соответствии с приведенной ниже таблицей.

Дозы для детей от 2-х месяцев до 12 лет (с массой тела ≤40)

Клиренс креатинина (мл/мин)	<u>Тяжелые инфекции:</u>	<u>Очень тяжелые инфекции:</u>
	Пневмония Осложненные инфекции мочевыводящих путей	Сепсис Бактериальный менингит Эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении
>50	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов Регулировка дозы не обязательна	50 мг/кг массы тела каждые 8 часов Регулировка дозы не обязательна
30-50	50 мг/кг массы тела каждые 24 часа	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов
11-29	25 мг/кг массы тела каждые 24 часа	50 мг/кг массы тела каждые 24 часа
≤10	12,5 мг/кг массы тела каждые 24 часа	25 мг/кг массы тела каждые 24 часа

Правила приготовления и введения растворов

Цефепим вводят внутримышечно или внутривенно капельно.

Приготовление растворов следует проводить в асептических условиях.

Приготовление раствора для в/в введения. Цефепим восстанавливают одним из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций; 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций; 5% раствор декстрозы для инъекций; стерильная бактериостатическая вода для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, без механических включений.

Восстановленный раствор разбавляют одним из следующих совместимых инфузионных растворов для внутривенного введения: 0,9% раствор хлорида натрия; 5% и 10% раствор декстрозы; 5% раствор декстрозы с 0,9% раствором хлорида натрия; 1/6 М раствор натрия лактата; раствор Рингера Лактата с 5% раствором декстрозы; Нормосол-R и Нормосол-M в 5% растворе декстрозы.

Перед введением раствор следует визуально проверить на наличие твердых частиц. Нельзя использовать растворы, в которых были обнаружены твердые частицы.

Приготовление раствора для в/м введения. Цефепим восстанавливают одним из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций; 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций; 5% раствор декстрозы для инъекций; стерильная бактериостатическая вода для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом.

Перед введением раствор следует визуально проверить на наличие твердых частиц. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, без механических включений.

Нельзя использовать растворы, в которых были обнаружены твердые частицы.

Путь введения	Содержание цефепима во флаконе	Объем растворителя, мл	Приблизительный объем полученного раствора, мл	Приблизительная концентрация цефепима, мг/мл
в/в	500 мг	5,0	5,6	100
	1 г	10,0	11,3	100
	2 г	10,0	12,5	160
в/м	500 мг	1,3	1,8	280
	1 г	2,4	3,6	280

Совместимость и стабильность

– Раствор для в/в введения

Приготовленный раствор можно хранить не более 24 ч при комнатной температуре (20°C-25°C) или не более 7 дней – в холодильнике (2°C-8°C).

Несовместимость цефепима. В связи с отсутствием исследований совместимости данное лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Имеются литературные данные о физико-химической несовместимости растворов цефепима с растворами ампициллина (если концентрация ампициллина превышает 40 мг/мл), метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина, нетилмицина сульфата и аминофиллина. Если же эти лекарственные средства назначаются одновременно с цефепимом, их следует вводить по отдельности.

– Раствор для в/м введения

Приготовленный раствор цефепима для в/м введения стабилен в течение 24 ч при комнатной температуре (20°C-25°C) или в течение 7 дней – в холодильнике (2°C-8°C).

– Растворы для в/в и в/м введения

Как и другие цефалоспорины, порошок и растворы цефепима могут изменять свой цвет в зависимости от условий хранения, однако это не влияет на активность лекарственного средства.

В связи с тем, что существует вероятность микробной контаминации готового раствора, рекомендуется вводить свежеприготовленный раствор.

Побочное действие

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, панцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, изменения АЧТВ, агранулоцитоз.

Нарушения метаболизма и питания: ложноположительный тест на глюкозу в моче.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек.

Нарушения психики: бессонница, чувство беспокойства, галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, астения, парестезия, судороги, кома, энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кому), миоклонии, эпистатус без судорог, изменение вкуса, афазия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: периферические отеки, кровотечения.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, псевдомембранозный энтероколит, колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушения функции печени (включая холестаза).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь (в том числе эритематозные высыпания), зуд, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – боль в суставах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, олигурия, токсическая нефропатия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: вагинит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: лихорадка, озноб, боли в спине и глотке, повышенное потоотделение, развитие суперинфекции, кандидоз; при в/м введении – боль, уплотнение и воспаление тканей в месте введения; при в/в введении – флебит.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение гематокрита, увеличение протромбинового времени, повышение концентрации мочевины, креатинина, билирубина, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови, увеличение концентрации калия в сыворотке крови, повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы, увеличение или уменьшение уровня фосфора в крови, положительная реакция Кумбса.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефепиму или вспомогательным компонентам. Повышенная чувствительность к прочим цефалоспорином или другим бета-лактамам антибиотикам (например, пенициллинам, монобактамам или карбапенемам).

Передозировка

Симптомы: повышение нервно-мышечной возбудимости, судороги, энцефалопатия (нарушение сознания, в том числе спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, эпистатус без судорог.

Лечение: симптоматическая терапия, гемодиализ.

Меры предосторожности

Нарушения функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина равным или менее 50 мл/мин следует корректировать дозу цефепима. Длительность лечения и дозировка должна определяться степенью почечной недостаточности, тяжестью инфекции и чувствительностью возбудителей.

Нейротоксичность

Во время постмаркетинговых наблюдений были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, в том числе опасные для жизни или смертельные: энцефалопатия (нарушение сознания, в том числе спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги. Большинство случаев произошли у пациентов с нарушениями функций почек, которые получили дозы цефепима, превысившие рекомендуемые. В некоторых случаях энцефалопатия наблюдалась у пациентов, получавших дозы в соответствии с функциональным состоянием их почек. В большинстве случаев симптомы нейротоксичности были обратимы и разрешились после прекращения лечения цефепимом и/или после гемодиализа.

Реакции гиперчувствительности

Перед началом лечения цефепимом необходимо выяснить не было ли в анамнезе пациента предыдущих реакций гиперчувствительности немедленного типа на цефепим,

цефалоспорины, пенициллины или другие лекарственные средства. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при необходимости введения цефепима пациентам с бронхиальной астмой или любыми аллергическими реакциями в анамнезе. В случае развития аллергической реакции необходимо прекратить лечение и назначить симптоматическую терапию.

Антибактериальная активность цефепима

Применять цефепим следует только в том случае, если доказана чувствительность микроорганизма к цефепиму или существует высокая вероятность чувствительности микроорганизма (см. подраздел «Фармакодинамика» раздела «Фармакологические свойства»), так как для цефепима характерен узкий спектр антибактериальной активности.

Лекарственные взаимодействия

В случае комбинации цефепима с другими лекарственными средствами, которые могут оказывать нефротоксическое действие (например, аминогликозиды и сильнодействующие диуретики, такие как фуросемид), рекомендуется контролировать функцию почек.

Антибиотик-ассоциированная диарея

Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки и приводит к избыточному росту *C. difficile*. При использовании почти всех антибактериальных препаратов, в том числе цефепима, встречались случаи диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, от умеренной до тяжелой степени, с фатальным исходом. *C. difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Эти штаммы *C. difficile* являются причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как вызванные ими инфекции могут быть рефрактерными к антибактериальной терапии. У всех пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей следует помнить о высоком риске диареи, вызванной *C. difficile*. Если диарея подозревается или подтверждается, лечение цефепимом следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Рост нечувствительных микроорганизмов

Назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или с профилактической целью увеличивает риск развития лекарственно-устойчивых бактерий. Как и в случае других противомикробных препаратов, длительное применение цефепима может привести к чрезмерно быстрому росту нечувствительных микроорганизмов. Повторная оценка чувствительности имеет большое значение. Если во время терапии происходит суперинфекция, должны быть приняты соответствующие меры.

Нарушения гемостаза

Многие цефалоспорины, включая цефепим, приводят к уменьшению активности протромбина. В группу риска входят больные с почечной или печеночной недостаточностью или плохим питанием, а также пациенты, получающие длительный курс антибактериальной терапии. Пациентам группы риска следует контролировать протромбиновое время и вводить экзогенный витамин К.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Во время лечения препаратами цефепима были зарегистрированы положительные тесты прямой реакции Кумбса. Это следует учитывать при тестировании новорожденных, матери которых получали цефалоспориновый антибиотик до родов. Применение цефепима может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче. Рекомендуется использовать тесты, основанные на ферментативных оксидазных реакциях.

Вспомогательные компоненты

Известно, что аргинин изменяет метаболизм глюкозы и приводит к временному повышению уровня калия в сыворотке при приеме в 33 раза больше, чем максимально рекомендованная доза цефепима. Эффекты более низких доз в настоящее время неизвестны.

Применение у лиц пожилого возраста

Клиническая эффективность и безопасность лекарственного средства у пациентов пожилого возраста сопоставимы с клинической эффективностью и безопасностью у пациентов других возрастных групп. Серьезные нежелательные явления встречались у пожилых пациентов с почечной недостаточностью и нескорректированными дозами цефепима. Этот препарат, как известно, существенно выделяется через почки, и риск развития токсических реакций от препарата, в том числе опасных для жизни или смертельных, может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, у них следует проявлять осторожность в выборе дозы и контролировать функциональное состояние почек.

Применение у детей

Профиль безопасности применения препарата у детей и у взрослых одинаков. Безопасность и эффективность цефепима у детей установлена при лечении неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии, а также для эмпирической терапии фебрильной нейтропении в возрастных группах от 2 месяцев до 16 лет. Использование цефепима в этих возрастных группах подтверждают данные адекватных и хорошо контролируемых исследований у взрослых с дополнительными фармакокинетическими исследованиями и исследованиями безопасности у детей. Препарат рекомендуется применять у детей с 2 месяцев, так как безопасность и эффективность у детей в возрасте до 2-х месяцев не установлена.

Другие группы пациентов

Пациентам, у которых имеется менингеальное обсеменение из отдаленных очагов инфекции или подозревается менингит, следует назначить альтернативный антибиотик с доказанной клинической эффективностью при этой патологии.

Применение во время беременности и в период лактации

Фертильность

У крыс применение цефепима не влияет на фертильность. Данные о влиянии цефепима на фертильность у человека отсутствуют.

Беременность

Нет достоверных данных о применении цефепима у беременных женщин. Исследования, проведенные на мышах, крысах и кроликах, не показали какого-либо вредного воздействия на развитие плода. Цефепим проникает через плаценту. Потенциальное воздействие на человека неизвестно. Цефепим при беременности применяется только в том случае (особенно в первом триместре беременности), если потенциальная польза оправдывает возможный риск для плода.

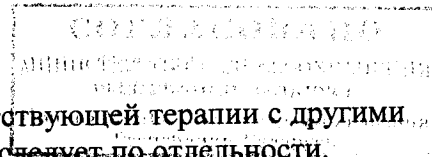
Лактация

Цефепим выделяется с молоком в очень низких концентрациях. При необходимости применения цефепима в период лактации следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Следует иметь в виду потенциальные побочные эффекты, такие как нарушение сознания, головокружение, спутанность сознания или галлюцинации, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность и не управлять транспортом или другими сложными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Растворы цефепима, также как и большинство бета-лактамов, не следует смешивать с растворами ампициллина, а также с метронидазолом, ванкомицином, тобрамицином, гентамицином, нетилмицина сульфатом или аминофиллином из-за



возможности фармацевтического взаимодействия. При сопутствующей терапии с другими вышеперечисленными антибиотиками применять препараты следует по отдельности.

Следует тщательно контролировать функцию почек при одновременном применении высоких доз аминогликозидов и цефепима из-за повышенного риска развития нефротоксичности и ототоксичности, связанных с аминогликозидами.

Сообщалось о нефротоксичности после совместного введения других цефалоспоринов с сильными диуретиками, такими как фуросемид. Поэтому при одновременном применении цефепима с подобными диуретиками рекомендуется контролировать функции почек.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 20 или 40 флаконов с одной инструкцией по применению в групповые коробки.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

