

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефепим, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Цефепим, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Цефепим, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Один флакон содержит *действующее вещество* – цефепим (в виде цефепима гидрохлорида и L-аргинина) – 500 мг.

Цефепим, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Один флакон содержит *действующее вещество* – цефепим (в виде цефепима гидрохлорида и L-аргинина) – 1000 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Цефепим применяют при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Взрослые:

- пневмония (умеренной и тяжелой степени), вызванная восприимчивыми штаммами *Streptococcus pneumoniae*, включая случаи, связанные с сопутствующей бактериемией, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или видами *Enterobacter*;
- 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, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные изоляты) или *Streptococcus pyogenes*;
- осложненные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом), вызванные восприимчивыми изолятами *Escherichia coli*, группы *viridans streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, видами *Enterobacter* или *Bacteroides fragilis*;
- фебрильная нейтропения.

Данных в поддержку эффективности монотерапии цефепимом у этих пациентов недостаточно).

Дети:

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к цефепиму:

- бактериемия, возникающая в связи или предположительно в связи с одной из перечисленных инфекций;
- 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.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Таблица 1. Рекомендованные дозы препарата для пациентов с клиренсом креатинина более 50 мл/мин

Тип инфекции	Доза	Частота введения препарата	Продолжительность ² (дни)
<i>Взрослые и дети старше 12 лет (с массой тела более 40 кг)</i>			
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 часов	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 group</i> , <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
<i>Дети в возрасте от 2 месяцев до 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг):</i>			
<i>Тяжелые инфекции:</i> Пневмония Осложненные инфекции мочевыводящих путей <i>Серьезные инфекции</i>	50 мг/кг массы тела	Каждые 12 часов Каждые 8 часов	10
<i>Очень тяжелые инфекции:</i> Сепсис Бактериальный менингит Эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении	50 мг/кг массы тела	Каждые 8 часов	7-10
<i>Дети в возрасте от 1 до 2 месяцев</i>			
<i>Тяжелые инфекции:</i> Пневмония Осложненные инфекции мочевыводящих путей <i>Серьезные инфекции</i>	30 мг/кг массы тела	Каждые 12 часов Каждые 8 часов	10
<i>Очень тяжелые инфекции:</i> Сепсис Бактериальный менингит Эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении	30 мг/кг массы тела	Каждые 8 часов	7-10
<p>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).</p>			

* 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции 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 препарата должна быть такой же, как у пациентов с клиренсом креатинина более 50 мл/мин, за исключением пациентов, находящихся на гемодиализе.

Таблица 2. Рекомендуемые поддерживающие дозы препарата для пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин представлены ниже в таблице

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза препарата			
	500 мг каждые 12 часов	1 г каждые 12 часов	2 г каждые 12 часов	2 г каждые 8 часов
>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 амбулаторный перитонеальный диализ	500 мг каждые 48 часов	1 г каждые 48 часов	2 г каждые 48 часов	2 г каждые 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 пациентов, 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 нарушением функции 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.

Таблица 3. Дозы для детей от 2-х месяцев до 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг)

Клиренс креатинина (мл/мин)	Тяжелые инфекции: Пневмония Осложненные инфекции мочевыводящих путей	Очень тяжелые инфекции: 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

Способ применения

После соответствующего приготовления препарата Цефепим можно вводить путем внутривенной инфузии в течение не менее 30 минут или путем глубокой внутримышечной инъекции в большую мышечную массу. Сведения о несовместимости и инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарат перед введением см. в разделах 6.2 и 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к цефепиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к прочим цефалоспорином или другим бета-лактамам антибиотикам (например, пенициллинам, монобактамам или карбапенемам);
- гиперчувствительность к L-аргинину и ацидоз. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность в случаях гиперкалиемии.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) или другими состояниями, которые могут нарушать функцию почек, следует скорректировать дозу цефепима, чтобы компенсировать более медленный клиренс лекарственного препарата почками. Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью или другими нарушениями функции почек при обычных дозах концентрация антибиотика в сыворотке может быть высокой и сохраняться длительно, поддерживающая доза должна быть снижена у таких пациентов. Длительность лечения и дозы должны определяться степенью почечной недостаточности, тяжестью инфекции и чувствительностью возбудителей (см. раздел 4.2, 5.1).

Нейротоксичность

Во время постмаркетинговых наблюдений были зарегистрированы серьезные нежелательные реакции, 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

Как и в случае применения всех бета-лактамов антибактериальных средств, сообщалось о тяжелых реакциях гиперчувствительности, иногда приводящих к летальному исходу.

Перед началом лечения цефепимом необходимо выяснить не было ли ранее в анамнезе пациента реакций гиперчувствительности на цефепим, цефалоспорины, пенициллины или другие бета-лактамы антибиотики. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при необходимости введения цефепима пациентам с бронхиальной астмой или любыми аллергическими реакциями в анамнезе.

Во время первого введения препарата необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента. При возникновении аллергической реакции лечение следует немедленно прекратить. При серьезных реакциях гиперчувствительности может потребоваться применение адреналина и другой поддерживающей терапии. В случае развития аллергической реакции необходимо прекратить лечение и назначить симптоматическую терапию.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Глюкоза в моче

Введение цефепима может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче при использовании некоторых методов, основанных на восстановлении меди (например, раствор Бенедикта, Фелинга, таблетки Clinitest), но не с помощью ферментативных тестов (глюкозооксидазных) на глюкозурию. Рекомендуется использовать тесты, основанные на ферментативных оксидазных реакциях.

Тест Кумбса

Сообщалось о положительных результатах прямых тестов Кумбса во время лечения цефепимом. У пациентов, у которых развивается гемолитическая анемия, следует прекратить применение препарата и назначить соответствующую терапию. Положительный тест Кумбса может наблюдаться у новорожденных, матери которых перед родами получали цефалоспориновые антибактериальные препараты.

У пациентов, получавших цефепим два раза в день, был описан положительный результат теста Кумбса без признаков гемолиза.

Антибактериальная активность цефепима

Применять цефепим следует только в том случае, если доказана чувствительность микроорганизма к цефепиму или существует высокая вероятность чувствительности микроорганизма (см. раздел 5.1 и 5.2), так как для цефепима характерен узкий спектр антибактериальной активности.

Лекарственные взаимодействия

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

Антибиотик-ассоциированная диарея

Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору толстой кишки и приводит к избыточному росту *C. difficile*. При использовании почти всех

антибактериальных препаратов, в том числе цефепима, встречаются случаи диареи и колита, ассоциированных с *Clostridium difficile*, включая псевдомембранозный колит, 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. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны в этой ситуации.

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 развивается суперинфекция, должны быть приняты соответствующие меры.

Нарушения гемостаза

Многие цефалоспорины, включая цефепим, приводят к уменьшению активности протромбина. В группу риска входят пациенты 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.

Применение у лиц пожилого возраста

Клиническая эффективность и безопасность лекарственного препарата у пациентов пожилого возраста сопоставимы с клинической эффективностью и безопасностью у пациентов других возрастных групп. Серьезные нежелательные реакции встречались у пациентов пожилого возраста 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 пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек, у них следует проявлять осторожность в выборе дозы и контролировать функциональное состояние почек (см. раздел 4.2, 5.2).

У пожилых пациентов с почечной недостаточностью, которым назначалась обычная доза цефепима, наблюдались серьезные нежелательные реакции, включая обратимую энцефалопатию (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кому), миоклонус, судороги (включая эпилептический статус без судорожных припадков) и/или почечную недостаточность (см. раздел 4.8).

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.

Вспомогательные вещества

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

Особые проблемы дисбаланса МНО

Имеются многочисленные сообщения о повышении активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получающих антибиотики. Факторами риска являются выраженный инфекционный или воспалительный процесс, возраст и общее состояние пациента. В этих обстоятельствах при возникновении дисбаланса МНО трудно отличить инфекционную патологию от ее лечения. Однако в большей степени задействованы определенные классы антибиотиков: к ним относятся фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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, роды и послеродовой период. 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.

Кормление грудью

Цефепим выделяется с молоком в очень низких концентрациях (приблизительно 0,5 мкг/мл) после однократного внутривенного введения 1000 мг. При необходимости применения цефепима в период грудного вскармливания следует рассмотреть вопрос о прекращении кормления грудью. Пользу кормления грудью для развития и здоровья следует учитывать наряду с клинической потребностью матери в цефепиме и любыми потенциальными неблагоприятными воздействиями цефепима на ребенка, находящегося на кормлении грудью, или от основного состояния матери.

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не. Следует иметь в виду потенциальные нежелательные эффекты, такие как нарушение сознания, головокружение, спутанность сознания или галлюцинации, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами проводилось (см. раздел 4.4, 4.8, 4.9). Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность и не управлять транспортом или другими сложными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классом систем органов и частотой развития.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Оральный кандидоз, вагинальная инфекция	Нечасто
	Неспецифический кандидоз	Редко
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Анемия, эозинофилия	Часто
	Тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения	Нечасто
	Апластическая анемия ¹ , гемолитическая анемия ¹ , агранулоцитоз	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Анафилактические реакции, ангионевротический отек	Редко
	Анафилактический шок	Частота неизвестна
<i>Психические нарушения</i>	Галлюцинации, спутанность сознания	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Нечасто
	Судороги, парестезия, изменение вкуса, головокружение	Редко
	Кома, ступор, энцефалопатия, нарушение сознания, миоклонус	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Флебит в месте введения	Часто
	Вазодилатация	Редко
	Кровотечения	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Одышка	Редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Диарея	Часто
	Псевдомембранозный колит, колит, тошнота, рвота	Нечасто

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
	Боль в животе, запор	Редко
	Желудочно-кишечное расстройство	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кожная сыпь	Часто
	Эритема, крапивница, зуд	Нечасто
	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ¹ , синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, фиксированная лекарственная сыпь ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Повышение уровня мочевины, повышение уровня креатинина в сыворотке крови	Нечасто
	Почечная недостаточность, токсическая нефропатия ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Генитальный зуд	Редко
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Реакция в месте введения, воспаление и боль в месте введения	Часто
	Пирексия, воспаление в месте инфузии	Нечасто
	Озноб	Редко
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Положительная реакция Кумбса	Очень часто
	Увеличение протромбинового времени, увеличение частичного тромбопластинового времени, повышение уровня билирубина в крови, повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы	Часто
	Ложноположительная реакция на глюкозу в моче	Частота неизвестна

¹ – нежелательные реакции, характерные для других соединений этого же класса.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение бета-лактамов связано с риском развития энцефалопатии (спутанность сознания, нарушение сознания, эпилепсия или аномальные движения), особенно в случае передозировки и/или почечной недостаточности, у пожилых людей (см. раздел 4.9). Как правило, симптомы нейротоксичности благоприятно разрешались после прекращения лечения и/или после гемодиализа. Однако было несколько случаев летального исхода.

Как и при применении других цефалоспоринов, сообщалось об анафилаксии, включая анафилактический шок, транзиторной лейкопении, нейтропении, агранулоцитозе и тромбоцитопении.

Во время клинических испытаний изменения в лабораторных показателях были временными у пациентов с нормальными исходными показателями. Изменения с частотой от 1% до 2% (за исключением случаев, когда указывалась другая частота), были следующими: повышение активности аланинаминотрансферазы (3,6%), аспаратаминотрансферазы (2,5%), щелочной фосфатазы, концентрации общего билирубина в крови, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового и тромбопластинового времени (2,8%) и положительный результат теста Кумбса без гемолиза (18,7%). Кратковременные уремия, повышение уровня сывороточного креатинина и тромбоцитопения наблюдались у 0,5-1% пациентов. Наблюдались транзиторная лейкопения и нейтропения (<0,5%).

Дети

Профиль безопасности цефепима у детей аналогичен профилю безопасности у взрослых. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые считались связанными с цефепимом в клинических испытаниях, была сыпь.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Случайная передозировка цефепимом происходила при введении высоких доз пациентам со сниженной функцией почек.

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. В случае тяжелой передозировки, особенно у пациентов с нарушением функции почек, гемодиализ может ускорить выведение цефепима из организма (перитонеальный диализ малоэффективен).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Цефалоспорины четвертого поколения.

Код АТХ: J01DE01.

Механизм действия

Механизм действия цефепима основан на ингибировании синтеза клеточной стенки бактерий (в фазе роста) за счет ингибирования пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), например, транспептидаз. Это приводит к бактерицидному действию.

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 метициллинустойчивых стафилококков **резистентны** к цефепиму. Цефепим неактивен против многих изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая (ФК/ФД) зависимость

Подобно другим бета-лактамам антибактериальным средствам, время, в течение которого концентрация несвязанного цефепима в плазме крови превышает МИК инфицирующего организма, как было показано в моделях инфекции у животных, лучше всего коррелирует с эффективностью. Однако ФК/ФД связь для цефепима не была оценена у пациентов.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 (С_{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 $13,9 \pm 3,4$ мкг/мл и $29,6 \pm 4,4$ мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации составляет соответственно $1,4 \pm 0,9$ ч и $1,6 \pm 0,4$ ч.

Распределение

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.

Биотрансформация и элиминация

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 неизменном 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 пациентов 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.

Линейность

Фармакокинетика цефепима линейна в диапазоне от 250 мг до 2 г. Доказательства накопления у здоровых взрослых добровольцев мужского пола (n=7), получавших клинически значимые дозы в течение 9 дней, отсутствовали.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Фармакокинетика цефепима была исследована у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (n=30). Средний период полувыведения у пациентов, которым требовался гемодиализ, составил $13,5 (\pm 2,7)$ часов, а у пациентов, которым требовался непрерывный перитонеальный диализ — $19 (\pm 2)$ часов. Общий клиренс цефепима из организма у пациентов с нарушением функции почек снижался пропорционально клиренсу креатинина, что служит основой для рекомендаций по корректировке дозы в этой группе пациентов (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика цефепима не изменялась у пациентов с печеночной недостаточностью, получивших однократную дозу 1 г (n=11). Поэтому корректировка дозы не требуется (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования канцерогенности цефепима на животных не проводились. В исследованиях хромосомных aberrаций цефепим дал положительный результат на кластогенность в первичных человеческих лимфоцитах, но отрицательный результат на клетках яичников китайского хомячка. В других анализах *in vitro* (мутация клеток бактерий и млекопитающих, восстановление ДНК в первичных гепатоцитах крыс и обмен сестринскими хроматидами в человеческих лимфоцитах) цефепим дал отрицательный результат на генотоксические эффекты. Более того, оценки цефепима *in vivo* на мышях (2 исследования хромосомных aberrаций и 2 исследования микроядер) дали отрицательный результат на кластогенность. Не наблюдалось неблагоприятных эффектов на фертильность

у крыс при подкожном введении цефепима в дозах до 1000 мг/кг/день (в 1,6 раза больше рекомендуемой максимальной дозы для человека на основе площади поверхности тела). Цефепим не оказывал эмбриоцидного действия и не вызывал пороков развития плода при парентеральном введении в период органогенеза крысам в дозах до 1000 мг/кг/день, мышам в дозах до 1200 мг/кг/день или кроликам в дозах до 100 мг/кг/день. Эти дозы в 1,6 раза (крысы), приблизительно равны (мыши) и в 0,3 раза (кролики) превышают максимальную рекомендуемую клиническую дозу, рассчитанную на основе площади поверхности тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. 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 препараты назначаются одновременно с цефепимом, их следует вводить по отдельности.

6.3 Срок годности

2 года.

Раствор для в/м введения

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

Раствор для в/в введения

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

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 препарата.

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

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С. Условия хранения восстановленного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг или 1000 мг действующего вещества во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов с одним листком-вкладышем или 40 флаконов с двумя листками-вкладышами в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления и введения растворов

Цефепим вводят внутримышечно или внутривенно капельно.

Приготовление растворов следует проводить в асептических условиях.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, без механических включений.

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

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 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.

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.

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
в/м	500 мг	1,3	1,8	280
	1 г	2,4	3,6	280

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»

Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел./факс: (+375 17) 220 37 16

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА