

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****ЦЕФЕПИМ****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Цефепим**Международное непатентованное или группировочное наименование:** цефепим**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.**Состав на 1 флакон:**

Состав	Дозировка		
	0,5 г	1,0 г	2,0 г
<i>Действующее вещество:</i> Цефепим	0,5	1,0	2,0
в виде цефепима гидрохлорида моногидрата	0,6	1,2	2,4
<i>Вспомогательное вещество:</i> L-аргинин	0,3625	0,725	1,450

**Примечание:**

Субстанция представляет собой стерильную смесь цефепима гидрохлорида моногидрата и L-аргинина. L-аргинин прибавляют в качестве регулятора pH восстановленного раствора в интервале значений от 4,0 до 6,0. Количество L-аргинина может изменяться в зависимости от активности конкретной серии цефепима гидрохлорида.

**Описание.** Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** Антибиотик – цефалоспорин**Код АТХ:** J01DE01**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Цефепим является цефалоспориновым антибиотиком широкого спектра действия.

Цефепим подавляет синтез белков клеточной стенки бактерий, обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе большинства штаммов, резистентных к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам третьего поколения, таким как цефтазидим. Цефепим высоко устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, он имеет низкое сродство к бета-лактамазам и быстро проникает в клетки грамотрицательных бактерий. Доказано, что цефепим обладает очень высоким сродством к пенициллин-связывающему белку (ПСБ) типа 3, высоким сродством - к ПСБ типа 2 и умеренным

средством – к ПСБ типов 1а и 1б. Цефепим оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра бактерий.

Цефепим активен в отношении следующих микроорганизмов:

**Грамположительные аэробы:**

*Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);

*Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);

другие штаммы *Staphylococcus spp.*, включая *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*;

*Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А);

*Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В);

*Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину – минимальная подавляющая концентрация от 0,1 до 1 мкг/мл);

другие бета-гемолитические *Streptococcus spp.* (группы С, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D), *Streptococcus spp.* группы Viridans.

ПРИМЕЧАНИЕ: большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метилциллину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

**Грамотрицательные аэробы:**

*Acinetobacter calcoaceticus* (подштамм *anitratus*, *lwoffi*);

*Aeromonas hydrophila*;

*Campylobacter jejuni*;

*Citrobacter spp.*, включая *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Campylobacter jejuni*;

*Enterobacter spp.*, включая *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*;

*Escherichia coli*;

*Gardnerella vaginalis*;

*Haemophilus ducreyi*;

*Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);

*Haemophilus parainfluenzae*;

*Hafnia alvei*;

*Klebsiella spp.*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*;

*Legionella spp.*;

*Morganella morganii*;

*Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы);

*Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);

*Neisseria meningitidis*;

*Pantoea agglomerans* (ранее известный как *Enterobacter agglomerans*);

*Proteus* spp., включая *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*;

*Providencia* spp., включая *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*;

*Pseudomonas* spp., включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*;

*Salmonella* spp.;

*Serratia*., включая *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*;

*Shigella* spp.;

*Yersinia enterocolitica*;

ПРИМЕЧАНИЕ: цефепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*.

#### **Анаэробы:**

*Bacteroides* spp.;

*Clostridium perfringens*;

*Fusobacterium* spp.;

*Mobiluncus* spp.;

*Peptostreptococcus* spp.;

*Prevotella melaninogenica* (известный как *Bacteroides melaninogenicus*);

*Veillonella* spp.

ПРИМЕЧАНИЕ: цефепим неактивен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

#### **Фармакокинетика**

Средние концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин в различные сроки после однократного внутривенного введения в течение 30 мин до 12 часов и максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) приведены ниже в таблице.

#### **Средние концентрации цефепима в плазме (мкг/мл) после внутривенного введения**

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	$C_{\max}$ (МКГ/МЛ)
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2	39,1±3,5
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	81,7±5,1
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	163,9±25,3

После внутримышечного введения цефепим всасывается полностью.

$C_{\max}$  и время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) после однократного внутримышечного введения приведены ниже в таблице.

### Средние концентрации цефепима в плазме (мкг/мл) после внутримышечного введения

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	$C_{\max}$ (МКГ/МЛ)	$T_{\max}$ (ч)
500 мг в/м	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	13,9±3,4	1,4±0,9
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	29,6±4,4	1,6±0,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	57,5±9,5	1,5±0,4

Терапевтические концентрации цефепима обнаруживаются в следующих жидкостях и тканях: моче, желчи, перитонеальной, буллезной жидкости, слизистой оболочке бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре. Связывание цефепима с белками сыворотки крови составляет в среднем 16,4% и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

Цефепим метаболизируется в N-метилпирролидин, который быстро превращается в оксид N-метилпирролидина.

Цефепим выводится преимущественно почками, путем клубочковой фильтрации (почечный клиренс составляет в среднем 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85% от введенной дозы неизменного цефепима, менее 1% N-метилпирролидина, около 6,8% оксида N-метилпирролидина и около 2,5% эписмера цефепима.

После введения доз от 250 мг до 2 г период полувыведения цефепима из организма составляет в среднем около 2 часов. Общий клиренс составляет в среднем 120 мл/мин. При внутривенном введении цефепима здоровым добровольцам в дозе 2 г каждые 8 часов в течение 9 дней кумуляции препарата не наблюдалось.

#### ***Пациенты с нарушениями функции почек***

Период полувыведения из организма при почечной недостаточности увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом и клиренсом креатинина. При тяжелых нарушениях функции почек, требующих проведение сеансов диализа, период полувыведения составляет в среднем 13 часов при гемодиализе и 19 часов при непрерывном перитонеальном диализе. При нарушенной функции почек требуется коррекция дозы.

#### ***Пациенты с нарушениями функции печени***

Фармакокинетика цефепима у пациентов с нарушенной функцией печени не изменяется. Коррекции дозы для таких пациентов не требуется.

#### ***Пациенты старше 65 лет***

После однократного внутривенного введения 1 г цефепима здоровым добровольцам старше 65 лет отмечалось увеличение площади под кривые зависимости «концентрация-время»

(AUC) и уменьшение почечного клиренса по сравнению с молодыми добровольцами. При нарушенной функции почек пациентам старшего возраста требуется коррекция дозы.

### **Дети**

Фармакокинетика цефепима исследовалась у детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократного введения дозы 50 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, а также после повторного внутривенного введения цефепима (каждые 8 – 12 часов, в течение не менее 48 часов). После однократного внутривенного введения общий клиренс и объем распределения составляли 3,3 мл/мин/кг и 0,3 л/кг, соответственно. Период полувыведения из организма составлял в среднем 1,7 часа. Выведение цефепима в неизменном виде почками составляло 60,4% от введенной дозы, а почечный клиренс - в среднем 2,0 мл/мин/кг. После многократного внутривенного введения концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии, а также другие фармакокинетические параметры не отличались от таковых после однократного введения. Возраст и пол пациентов не оказывали существенного влияния на общий клиренс и объем распределения, с учетом поправки на массу тела.

После внутримышечного введения максимальная концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляла в среднем 68 мкг/мл и достигалась в среднем за 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрации цефепима в плазме крови составляли в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82%.

### **Концентрации препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей с бактериальным менингитом**

Время (часы) после введения	Концентрация в плазме (мкг/мл)**	Концентрация в СМЖ (мкг/мл)**	Отношение концентраций в СМЖ/плазма крови**
0,5	67,1±51,2	5,7±0,14	0,12±0,14
1	44,1±7,8	4,3±1,5	0,10±0,04
2	23,9±12,9	3,6±2,0	0,17±0,09
4	11,7±15,7	4,2±1,1	0,87±0,56
8	4,9±5,9	3,3±2,8	1,02±0,64

\*\* возраст пациентов от 3,1 месяца до 12 лет, средний возраст: 3 года. Доза цефепима 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении в течение от 5 до 20 минут каждые 8 часов. Концентрации в плазме и СМЖ определялись в конце введения на 2 или 3 день лечения цефепимом.

### **Показания к применению**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами, у взрослых:

- Инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;

- Инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- Инфекции кожи и мягких тканей;
- Инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей;
- Гинекологические инфекции;
- Септицемия;
- Фебрильная нейтропения;

Профилактика возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами, у детей:

- Пневмония;
- Инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- Инфекции кожи и мягких тканей;
- Септицемия;
- Фебрильная нейтропения;
- Бактериальный менингит.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, а также цефалоспориновым, пенициллиновым и другим бета-лактамым антибиотикам;
- Детский возраст до 2 - х месяцев.

### **С осторожностью**

Заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колит), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Адекватных и контролируемых клинических исследований у беременных женщин не проводилось. При беременности следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### ***Период грудного вскармливания***

Цефепим обнаруживается в грудном молоке в очень низких концентрациях. В период грудного вскармливания следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

### Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м).

Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния больного.

**Внутривенное введение** рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

#### **Приготовление раствора для внутривенного введения**

Препарат растворяют в 5, 10 или 20 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе декстрозы и 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций, как указано в приведенной ниже таблице, и вводят в течение 3-5 минут либо непосредственно в вену, либо в систему для внутривенного введения, через которую в организм пациент поступает совместимый раствор для внутривенного введения.

#### **Приготовление раствора для внутривенной инфузии**

Приготовленный раствор (см. выше) переносят в инфузионный сосуд с другими совместимыми растворами для внутривенных инфузий (см. ниже) и вводят в течение не менее 30 минут.

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
<b>Внутривенное введение:</b>			
500 мг/флакон	5	5,7	90
1 г/флакон	10	11,4	90
2 г/флакон	10 или 20	12,8 или 22,8	160 или 90

Растворы препарата с концентрацией 1-40 мг/мл совместимы со следующими парентеральными растворами: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций; 5 % или 10 % раствор декстрозы для инъекций; 1/6 М раствор натрия лактата для инъекций, раствор 5 % декстрозы и 0,9 % натрия хлорида для инъекций; раствор Рингера лактат.

**Внутримышечное введение:** доза до 1 г (объем <3,1 мл) может быть введена в виде однократной инъекции. Максимальную дозу (2 г/6,2 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

#### **Приготовление раствора для внутримышечного введения**

Препарат растворяют в стерильной воде для инъекций, 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом, 0,5 % или 1 % растворе лидокаина, как указано ниже в таблице.

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
<b>Внутримышечное введение:</b>			
500 мг/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3,0	4,4	230

#### ***Хранение растворов для внутривенного и внутримышечного введения***

Приготовленные растворы препарата для внутримышечного и внутривенного введения стабильны в течение 24 часов при комнатной температуре или 7 дней при хранении в холодильнике (2-8°C).

Как и все растворы для парентерального применения, перед введением приготовленные растворы препарата следует проверить на отсутствие видимых механических включений. В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

#### **Режимы дозирования цефепима в зависимости от заболевания, массы тела и возраста пациента**

Доза для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых (2 г в/в, каждые 8 часов). Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

#### ***Взрослые и дети с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек***

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

Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней; при тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

В случае лечения фебрильной нейтропении обычная продолжительность лечения составляет 7 дней или до исчезновения нейтропении.

#### ***Профилактика инфекций при проведении хирургических операций***

За 60 минут до начала хирургической операции вводят 2 г препарата внутривенно в виде инфузии, в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии пациенту вводят 500 мг метронидазола внутривенно. Раствор метронидазола готовят в соответствии с инструкцией по его применению. Вследствие фармацевтической несовместимости метронидазола и цефепима их не следует смешивать в одном сосуде. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть. Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение цефепима в той же дозе с последующим введением метронидазола.



### *Дети от 2 месяцев с массой тела до 40 кг*

При инфекциях мочевых путей, инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг каждые 12 часов в течение 10 дней. В случае тяжелых инфекций - каждые 8 часов.

Пациентам с фебрильной нейтропенией, септицемией, бактериальным менингитом следует вводить 50 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При легких или средней тяжести нарушениях функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек.

Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима в зависимости от клиренса креатинина представлены в таблице ниже.

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст})}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}}$$

Клиренс креатинина для женщин рассчитывают по той же формуле, используя фактор 0,85.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
	(Обычная доза, корректировки дозы не требуется)			
> 60	500 мг каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 8 ч
30-60	500 мг каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч	2 г каждые 12 ч
11-29	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч
≤ 10	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе*	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч

\*Для пациентов на гемодиализе рекомендуется: 1 г в первый день лечения и затем по 500 мг в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г в день. В дни гемодиализа препарат следует вводить по окончании диализа.

По возможности препарат следует вводить в одно и то же время каждый день.

При гемодиализе в течение 3 ч из организма удаляется приблизительно 68% введенной дозы препарата.

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах 500 мг, 1 г или 2 г, в зависимости от тяжести инфекции, с интервалами между введениями – 48 ч.

### ***Дети с нарушением функции почек***

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице. Клиренс креатинина вычисляется по следующим формулам:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)}$$

или

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{0,52 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} - 3,6 \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)}$$

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

### ***Побочное действие***

Наиболее часто отмечаются побочные эффекты со стороны ЖКТ и аллергические реакции. Ниже перечислены побочные эффекты по органам и системам в соответствии с их частотой: очень часто (>10%); часто ( $\geq 1\%$  и <1 %); нечасто ( $\geq 0,1\%$  и <1%); редко ( $\geq 0,01\%$  и <0,1%); частота неизвестна (нет данных о частоте развития данного побочного эффекта).

#### Инфекционные и паразитарные заболевания:

*нечасто:* кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции;

*редко:* кандидозы.

#### Нарушения со стороны иммунной системы:

*часто:* высыпания на коже;

*нечасто:* эритема, крапивница, зуд;

*редко:* анафилактические реакции;

*частота неизвестна:* анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек.

#### Нарушения со стороны нервной системы:

*нечасто:* головная боль;

*редко:* судороги, парестезии, дисгевзии, головокружение;

*частота неизвестна – пострегистрационный опыт:* энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус.

Несмотря на то, что большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали цефепим в дозах, выше рекомендованных, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности.

Нарушения со стороны сосудов:

*редко*: вазодилатация;

*частота неизвестна*: кровотечения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

*редко*: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

*часто*: диарея;

*нечасто*: тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит);

*редко*: абдоминальные боли, запор;

*частота неизвестна*: нарушения пищеварения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

*частота неизвестна*: почечная недостаточность, токсическая нефропатия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

*часто*: флебит в месте введения, боль в месте введения;

*нечасто*: повышение температуры и воспаление в месте введения;

*редко*: озноб.

Прочие:

*редко*: генитальный зуд, изменение вкуса, вагинит, эритема, ложноположительная проба Кумбса без гемолиза.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

*часто*: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени;

*нечасто*: повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения;

*частота неизвестна*: апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

**Передозировка**

Симптомы: энцефалопатия (спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонические судороги, повышенная нервно-мышечная возбудимость.

Лечение: симптоматическое, в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, показан гемодиализ.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении цефепима с аминогликозидами повышен риск развития ототоксического и нефротоксического действия. Поэтому при применении этой комбинации необходимо наблюдение за функцией почек и органа слуха.

При одновременном применении других цефалоспоринов с сильными диуретиками, такими как фуросемид сообщалось об увеличении риска развития нефротоксического действия цефалоспоринов. Необходимо наблюдение за функцией почек при одновременном применении цефепима с сильными диуретиками.

Раствор препарата фармацевтически несовместим с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата, нетилмицина сульфата, поэтому их нельзя смешивать. Однако при одновременном назначении цефепима и указанных антибиотиков каждый из них можно вводить отдельно.

Данные по совместимости растворов цефепима и других лекарственных препаратов приведены в таблице ниже.

Концентрация цефепима	Название/концентрация другого препарата в смеси	Инфузионный раствор
40 мг/мл	Амикацин 6 мг/мл	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	5% декстроза
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	5% декстроза
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	0,9% натрия хлорид
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	0,9% натрия хлорид
4 мг/мл	Ампициллин 40 мг/мл	0,9% натрия хлорид
4-40 мг/мл	Клиндамицин 0,25-6 мг/мл	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза
4 мг/мл	Гепарин 10-50 ЕД/мл	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза
4 мг/мл	Калия хлорид 10-40 мэкв/л	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза
4 мг/мл	Теофиллин 0,8 мг/мл	5% декстроза

Совместное применение с бактериостатическими антибиотиками может снизить эффективность бета-лактамовых антибиотиков.

### **Особые указания**

#### ***Гиперчувствительность***

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у больного аллергических реакций на цефепим, другие цефалоспориновые антибиотики, пенициллины и другие бета-лактамовые антибиотики, а также других форм аллергии. При применении всех видов бета-лактамовых антибиотиков отмечались случаи развития тяжелых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом.

При развитии аллергической реакции следует прекратить лечение препаратом и предпринять соответствующие меры. При развитии тяжелой аллергической реакции (например, анафилактической реакции) непосредственно во время введения препарата может потребоваться применение эпинефрина и другой поддерживающей терапии.

### ***Нейротоксичность***

Во время пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные реакции, в том числе угрожающие жизни или приводящие к летальному исходу: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус. Большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которым не проводилась коррекция дозы. Тем не менее, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности. В большинстве случаев симптомы нейротоксичности были обратимы и исчезали после отмены препарата и/или после проведения гемодиализа. Если нейротоксичность связана с применением цефепима, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии цефепимом или корректировать дозу у пациентов с почечной недостаточностью.

При наличии факторов, могущих вызвать нарушение функции почек, требуется коррекция дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При легких или средней степени тяжести нарушениях функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек. Риск развития токсических реакций особенно увеличивается у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек.

### ***Clostridium difficile-ассоциированная диарея***

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия возможно возникновение диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDAD - Clostridium difficile-associated diarrhea), которая может протекать как в легкой форме, так и в тяжелой, вплоть до летального исхода.

При возникновении диареи во время лечения препаратом необходимо подтвердить диагноз CDAD. Следует тщательно наблюдать за больным на предмет развития CDAD, поскольку регистрировались случаи ее возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибиотиков. При подозрении или подтверждении CDAD необходимо прекратить применение антибиотиков, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridium difficile*. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости микроорганизмов-возбудителей. Устойчивость микроорганизмов может изменяться с течением времени и географического положения. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму следует провести соответствующие тесты. Цефепим может применяться в виде монотерапии даже до идентификации микроорганизма-возбудителя, так как он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При риске смешанной аэробно/анаэробной инфекции (особенно, когда могут присутствовать нечувствительные к цефепиму микроорганизмы) лечение препаратом цефепим в комбинации с препаратом, действующим на анаэробы, можно начинать до идентификации возбудителя.

После идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам лечение следует проводить в соответствии с результатами тестов.

Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом цефепим может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

В исследованиях на крысах не было отмечено влияния на фертильность. Данные о влиянии на фертильность у людей отсутствуют.

Антибиотики группы цефалоспоринов могут быть причиной ложноположительной реакции на глюкозу в моче в тестах, основанных на восстановлении ионов меди (с растворами Бенедикта или Фелинга или с таблетками Клинитест), но не в ферментных тестах (с глюкозооксидазой). В связи с этим для определения глюкозы в моче рекомендуется применять ферментные тесты с глюкозооксидазой.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Изучение влияния препарата на способность к концентрации внимания не проводилось, однако, учитывая возможность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться во время лечения препаратом от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г.

По 0,5 г, 1,0 г или 2,0 г цефепима помещают во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл или 20 мл из бесцветного стекла марки НС-1, НС-3 или 1 гидролитического класса,

герметично укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми с последующей обкаткой колпачками алюминиевыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку из самоклеящегося материала.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки картонные помещают в ящик из картона гофрированного.

На ящик наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку из самоклеящегося материала.

Для стационаров: по 50, 100 или 150 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в коробку из картона коробочного.

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку из самоклеящегося материала. Коробки помещают в ящик из картона гофрированного.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:**

***Производитель/Владелец регистрационного удостоверения:***

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт. Редкино, ул. Заводская, д. 16.

***Организация, принимающая претензии потребителей:***

Обособленное подразделение ООО «ФармКонцепт», Россия

117105, г. Москва, Варшавское шоссе д.1, стр.1-2, ком. 73, 74.

Контактная информация:

тел./факс: +7 (495) 269-50-97.

Генеральный директор ООО «ФармКонцепт»



Е.В. Кумар