

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Цефوماкс®

Регистрационный номер: ЛП-№(009710)-(РГ-RU)

Торговое название препарата: Цефوماкс®

Международное непатентованное или группировочное название: цефепим

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для
внутривенного и внутримышечного введения

Состав на 1 флакон:

	Дозировка		
	0,5 г	1 г	2 г
<i>Действующее вещество</i>			
Цефепима гидрохлорида моногидрат в	0,6 г	1,2 г	2,4 г
(пересчете на цефепим)	0,5 г	1,0 г	2,0 г
<i>Вспомогательное вещество, мг</i>			
L-Аргинин	362,50 мг	725 мг	1450 мг

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком или светло-желтый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины четвертого поколения.

Код АТХ: J01DE01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Цефалоспориновый антибиотик IV поколения. 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 высокоустойчив 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 сродством – 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 метициллину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter calcoaceticus (подштаммы *anitratus*, *lwoffii*);

Aeromonas hydrophila;

Capnocytophaga spp.;

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:

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 взрослых здоровых мужчин в различные сроки после однократного внутривенного введения в течение 30 минут до 12 часов и максимальная концентрация (C_{max}) приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1. 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 2.

Таблица 2. 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)	$T_{\max}$ (мкг/мл)
500 мг в/в	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	13,9±3,4	1,4±0,9
1 г в/в	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	29,6±4,4	1,6±0,4
2 г в/в	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 неизмененного 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 препарата 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 проведения сеансов диализа, период

полувыведения составляет в среднем 13 часов при гемодиализе и 19 часов при непрерывном перитонеальном диализе. При нарушенной функции почек требуется корректировка дозы.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты старше 65 лет

После однократного внутривенного введения 1 г препарата здоровым добровольцам старше 65 лет отмечалось увеличение площади под кривой зависимости «концентрация-время» (AUC) и уменьшение почечного клиренса по сравнению с молодыми добровольцами. При нарушенной функции почек пациентам старшего возраста требуется корректировка дозы.

Дети

Фармакокинетика препарата 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 введения препарата (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 %.

Таблица 3. 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: 3,1 месяца – 12 лет, средний возраст: 3 года. Доза препарата 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 препаратом.

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 с 2-х месяцев:
- пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения;
- бактериальный менингит

Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефепиму, цефалоспориновым, пенициллиновым и другим бета-лактамам антибиотикам, L-аргинину или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- 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

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.

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.

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

Способ применения и дозы

Цефемакс® может вводиться внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м). Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. Внутривенный путь введения рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

Внутримышечно доза до 1 г (объем < 3,1 мл) может быть введена как однократная инъекция. Максимальную дозу (2 г/6,2 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

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

Таблица 4. Взрослые и дети с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек

Инфекции мочевыводящих путей, легкой и средней тяжести	0,5 г–1 г в/в или в/м	Каждые 12 часов
Другие инфекции, легкой и средней тяжести	1 г в/в или в/м	Каждые 12 часов
Тяжелые инфекции	2 г в/в	Каждые 12 часов
Очень тяжелые и угрожающие жизни	2 г в/в	Каждые 8 часов

инфекции		
----------	--	--

Обычная продолжительность лечения составляет 7–10 дней; тяжелые инфекции могут потребовать более продолжительного лечения.

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

Профилактика возможных инфекций при проведении хирургических операций

За 60 минут до начала хирургической операции вводится 2 г препарата внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии вводится 500 мг метронидазола внутривенно. Вследствие несовместимости метронидазола и цефепима их не следует вводить одновременно или смешивать. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть (см. «Внутривенное введение»). Раствор метронидазола следует приготовить в соответствии с инструкцией по применению метронидазола. Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение в той же дозе препарата Цефемакс® с последующим введением метронидазола.

Дети от 2-х месяцев с массой тела до 40 кг

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушенной функцией почек требуется корректировка дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования должен назначаться в зависимости от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. У пациентов со слабым или умеренным нарушением функции почек исходная доза препарата должна быть такой же, как у пациентов с нормальной функцией почек.

Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима представлены в таблице 5. Клиренс креатинина для мужчин можно рассчитать исходя из концентрации сывороточного креатинина по следующей формуле:

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

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на 0,85.

Таблица 5. Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 60	(Обычная доза, корректировки дозы не требуется)			
	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	0,5 г каждые 12 ч
30–60	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч
11–29	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч
≤ 10	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе *	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч

* Для пациентов на гемодиализе рекомендуется уменьшение дозы препарата Цефотакс® 1 г в первый день лечения и затем 0,5 г в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г каждые 24 часа. В дни диализа препарат Цефотакс® следует вводить по окончании диализа. По возможности препарат следует вводить в одно и то же время каждый день.

При гемодиализе за 3 часа удаляется из организма приблизительно 68 % введенной дозы препарата.

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах 0,5 г, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом между введениями 48 часов.

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:

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

или

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

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

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 пациента 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.

Таблица 6. Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Внутривенное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
0,5 г/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: 5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор 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 7.

Таблица 7. Приготовление раствора для внутримышечного введения

Внутривенное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
0,5 г/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.

При хранении порошок и приготовленный раствор могут потемнеть, что не влияет на активность и качество препарата.

Побочное действие

Наиболее часто отмечаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции.

Нежелательные реакции перечислены ниже по частоте в соответствии со следующей градацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто – кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции;

Редко – кандидозы, вагинит.

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, дисгевзия, 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.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто – диарея;

Нечасто – тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит);

Редко – абдоминальные боли, запор, изменение вкуса;

Частота неизвестна – нарушения пищеварения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко – генитальный зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна – почечная недостаточность, токсическая нефропатия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – флебит в месте введения, боль в месте введения;

Нечасто – повышение температуры и воспаление в месте введения;

Редко – озноб.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина; анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени;

Нечасто – повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения;

Редко – ложноположительная проба Кумбса без гемолиза;

Частота неизвестна – апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

Передозировка

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

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. В случае значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушением функции почек, показан гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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.

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

Таблица 8. Данные по совместимости растворов цефепима и других лекарственных препаратов

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	Теofilлин 0,8 мг/мл	5 % декстроза

Особые указания

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

В случае возникновения аллергической реакции (гиперчувствительности) на цефепим, лечение препаратом необходимо сразу же отменить 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 и 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 имеет связь 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 и 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 Цефемакс® 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 Цефемакс® может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

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 нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, во время лечения препаратом следует воздержаться 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 г, 2 г.

По 0,5 г, 1 г или 2 г в пересчете на цефепим, в бесцветный прозрачный стеклянный флакон, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком или алюминиевым колпачком с защитной крышкой. По 1 флакону в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Рузфарма», Россия

143132, Московская обл., Рузский район,

Московская обл., г. Руза, рп. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр. 1.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Научно-производственный центр «Эльфа»
РФ, 115088, г.Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2
Тел./ факс: (495) 785-51-30