

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения  
Цефепим

Регистрационный номер: ЛСР-005610/09.

Торговое название: Цефепим.

Международное непатентованное название: цефепим.

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

Состав на 1 флакон:

Активное вещество: цефепима гидроклорида моногидрат в пересчете на цефепим - 0,5 г; 1,0 г.

Вспомогательное вещество: аргинин - 0,365 г; 0,73 г.

Описание: порошок от белого до желтоватого оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорины.

Код АТХ: J01DE01.

Фармакологические свойства

**Фармакодинамика.** Цефалоспориновый антибиотик IV поколения для парентерального применения. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая резистентные к амногликозидам и/или цефалоспорином III поколения, а также другим антибиотикам штаммы. Действует бактерицидно, нарушая завершающие этапы синтеза клеточной стенки бактерий (инактивирует фермент транспептидазу). Быстро проникает через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий; обладает высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам, или бактериальным транспептидазам. Высокостабилен к гидролизу большинством бета-лактамаз.

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*.

**Грамотрицательные аэробы:** *Acinetobacter calcoaceticus* (подштаммы *anitratus*, *Iwoffi*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включая *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter spp.*, включая *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Cardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella spp.*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaena*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (ранее известной 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*.

**Анаэробы:** *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Pepstostreptococcus spp.*; *Prevotella melaninogenica*, включая как *Bacteroides melanogenicus*; *Veillonella spp.*

Цефепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia* (грамотрицательные аэробы); в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile* (анаэробы). Большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метициллину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим. Неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*), *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

**Фармакокинетика.** После внутривенной (в/в) инфузии цефепима в дозе 0,5 г, 1 г максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) составляют 39,1 мг/л и 81,7 мг/л, соответственно. Через 1 ч после инфузии 0,5 г и 1 г концентрации в плазме снижаются почти в 2 раза и составляют 21,6 мг/л, 44,5 мг/л, соответственно. Через 8 ч в плазме содержится 1,4 мг/л, 2,4 мг/л цефепима, а через 12 ч - 0,2 мг/л и 0,6 мг/л, соответственно.

Биодоступность при внутримышечном (в/м) введении составляет 100 %. С<sub>max</sub> после в/м инъекции в дозах 0,5 г и 1 г в интервале между первым и вторым часами после введения составляют 12,5 мг/л и 26,3 мг/л, соответственно. Через 12 ч после в/м инъекции цефепима в дозах 0,5 г и 1 г концентрации в плазме снижаются до 0,7 мг/л и 1,4 мг/л, соответственно. Объем распределения - 0,25 л/кг. Степень связывания с белками плазмы составляет, в среднем, 20 % и не зависит от концентрации цефепима в крови.

После в/в и в/м введенной высокие концентрации определяются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, интерстициальной ткани и жидкости, коже, подложной клетчатке, слизистом секрете бронхов, легких, мокроте, предстательной железе, аппендиксе и стенке желудка. Проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) при воспалении мозговых оболочек. В незначительных концентрациях цефепим проникает в грудное молоко (примерно 0,5 мг цефепима на 1 л материнского молока). Возраст и пол не оказывают существенного влияния на общий клиренс и объем распределения. Примерно 15 % от введенной дозы метаболизируется в печени с образованием N-метилпирролидина, который быстро окисляется до N-метилпирролидина оксида. 85 % от введенной дозы выводится в неизменном виде через почки; остальная часть - в виде метаболитов, в основном, N-метилпирролидина, N-метилпирролидина оксида и элимера цефепима. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) у взрослых с нормальной функцией почек составляет около 2 ч.

У здоровых добровольцев старше 65 лет отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация / время» (AUC) и уменьшение почечного клиренса по сравнению с молодыми добровольцами, однако у пожилых пациентов с нормальной функцией почек клинического значения это не имеет и коррективы дозы не требуется. При нарушенной функции почек пациентам старшего возраста требуется корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина.

У пациентов с почечной недостаточностью ввиду замедленной экскреции цефепима T<sub>1/2</sub> повышается, что требует коррекции доз и режимов введения.

У пациентов с нарушенной функцией печени фармакокинетика цефепима не изменяется и коррективы дозы не требуется.

**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 ч, в течение не менее 48 ч). После однократного внутривенного введения общий клиренс и объем распределения составляли 3,3 мл/мин/кг и 0,3 л/кг, соответственно. T<sub>1/2</sub> из организма составлял в среднем 1,7 ч. 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 мг/мл и достигалась в среднем за 0,75 ч. Через 8 ч после внутримышечного введения концентрации цефепима в плазме крови составляли в среднем 6 мг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82 %.

Концентрации препарата в спинномозговой жидкости 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 ч. 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 желчевыводящих 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.** Гиперчувствительность к цефепиму, аргинину, а также к цефалоспорином, пенициллином и другим бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 2 месяцев.

**С осторожностью.** Хроническая почечная недостаточность (см. «Способ применения и дозы»); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колит).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** При беременности препарат применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает риск для плода. Адекватные и строго контролируемые исследования у беременных женщин не проводились, поэтому препарат следует применять во время беременности только под наблюдением врача. При применении препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

**Способ применения и дозы.** Внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м).

Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. Внутривенное введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

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

- инфекции мочевыводящих путей легкой и средней тяжести - 0,5-1 г в/в или в/м каждые 12 ч;
- инфекции легкой и средней тяжести других локализаций - 1 г в/в или в/м каждые 12 ч;
- тяжелые инфекции - 2 г в/в каждые 12 ч;
- очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции, в том числе фебрильная нейтропения - 2 г в/в каждые 8 ч.

Обычная продолжительность лечения составляет 7 - 10 дней; при тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение. При лечении фебрильной нейтропении обычная продолжительность лечения составляет 7 дней или до исчезновения нейтропении.

**Профилактика инфекции при хирургических операциях:** за 60 минут до начала хирургической операции внутривенно инфузионно вводят 2 г препарата в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии вводят 0,5 г метронидазола внутривенно. Вследствие фармацевтической несовместимости растворы метронидазола и цефепима не следует смешивать в одном флаконе инфузионного раствора. 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:**

- инфекции мочевых путей, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония - 50 мг/кг в/в или в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней; в случае тяжелых инфекций - каждые 8 ч;
  - фебрильная нейтропения, септицемия, бактериальный менингит - 50 мг/кг каждые 8 ч в течение 7-10 дней.
- Доза для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых - 2 г в/в каждые 8 ч. Опыт в/м применения препарата у детей ограничен.

**Пациенты с нарушенной функцией почек:** при почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек и тяжести инфекции. При легких или умеренных нарушениях функции почек начальная доза цефепима не отличается от дозы у пациентов с нормальной функцией почек. По известной концентрации креатинина в сыворотке крови, вычисляют клиренс креатинина по формуле:

**Для мужчин:** масса тела (кг) × (140 - возраст в годах)

Клиренс креатинина =  $\frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}}$

**Для женщин:** используют ту же формулу, полученный результат умножают на 0,85.

Поддерживающие дозы цефепима в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы				
	Обычная доза, в зависимости от тяжести инфекции, коррективы не требуется				
> 60	0,5 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 8 ч	
30 - 60	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч	2 г каждые 12 ч	
11 - 29	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч	
< 11	0,25 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе рекомендуемые поддерживающие дозы - 0,5 г, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом между введениями - 48 ч.

Пациенты на гемодиализе - 1 г в первые сутки лечения, затем по 0,5 г каждые 24 ч при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г каждые 24 ч. В дни гемодиализа препарат следует вводить по окончании процедуры гемодиализа. По возможности, введение осуществляется каждый день в одно и то же время.

**Детям с нарушениями функции почек** рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице.

По известной концентрации креатинина в сыворотке крови, вычисляют клиренс креатинина по формуле:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}} \quad \text{или} \quad \text{Клиренс креатинина} = \frac{0,52 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}} - 3,6$$

**Пациенты с нарушением функции печени:** коррекции дозы не требуется.

**Приготовление и введение растворов препарата**

**Внутривенное струйное введение:** 0,5 г или 1,0 г препарата растворяют соответственно в 5 мл или в 10 мл воды для инъекций, 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида (объем полученного раствора соответственно 5,7 мл или 11,4 мл, приблизительная концентрация цефепима 90 мг/мл). Вводят внутривенно медленно в течение 3 - 5 минут непосредственно в вену или через систему внутривенного введения, вместе с совместимым раствором для внутривенного введения.

**Внутривенное капельное введение:** приготовленный раствор (см. выше) переносят во флакон, содержащий 50 - 100 мл совместимого раствора для инфузий. Вводят через систему для в/в инфузий в течение не менее 30 минут. Растворы препарата с концентрацией 1 - 40 мг/мл совместимы с инфузионными растворами: 0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % или 10 % раствор декстрозы; 1/6 М раствор натрия лактата, раствор 5 % декстрозы и 0,9 % натрия хлорида; раствор Рингера лактат.

**Внутримышечное введение:** 0,5 г или 1,0 г препарата растворяют соответственно в 1,5 мл или в 3 мл воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида, бактериостатической воды для инъекций, 0,5 % или 1 % раствора лидокаина (объем полученного раствора соответственно 2,2 мл или 4,4 мл, приблизительная концентрация цефепима 230 мг/мл). Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела без повреждений кожи (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра). Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного введения раствора в кровеносный сосуд. Доза до 1 г может быть введена в виде однократной инъекции. Максимальную дозу (2 г) следует вводить в виде двух инъекций в разные места. Поскольку введение препарата, как правило, безопасно, в большинстве случаев нет необходимости использовать раствор лидокаина в качестве растворителя. Приготовленные растворы препарата могут храниться в течение 24 ч в холодильнике при температуре (2-8) °C или в течение 12 ч при комнатной температуре (не выше 25 °C), без значительной потери активности. При хранении порошков и приготовленный раствор могут поменять, что не влияет на активность и качество препарата.

**Побочное действие.** Наиболее часто отмечают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Ниже перечислены побочные эффекты по органам и системам в соответствии с их частотой: очень частые (≥10 %); частые (≥1 % и <10 %); нечастые (≥0,1 % и <1 %); редкие (≥0,01 % и <0,1 %); частота неизвестна (нет данных о частоте развития данного побочного эффекта).

**Аллергические реакции:** часто - кожная сыпь; нечасто - эритема, крапивница, кожный зуд; редко - анафилактические реакции; частота неизвестна - анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

**Инфекции:** нечасто - кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинит; редко - кандидоз (неотнесенной локализации).

**Со стороны центральной нервной системы:** нечасто - головная боль; редко - судороги, парестезии, дисгевзия, головокружение; частота неизвестна - нарушение сознания, галлюцинации, кома, ступор, энцефалопатия, миоклонические судороги.

**Со стороны сосудов:** редко - вазодилатация; частота неизвестна - кровоточивость.

**Со стороны респираторной системы:** редко - одышка.

**Со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто - диарея, нечасто - тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит); редко - абдоминальные боли, запор; частота неизвестна - нарушения пищеварения.

**Со стороны мочевыделительной системы:** частота неизвестна - почечная недостаточность, токсическая нефропатия.

**Общие реакции и реакции в месте введения:** часто - флебит в месте введения, боль в месте введения, нечасто - повышение температуры тела в месте введения; редко - озноб.

**Прочие:** редко - генитальный зуд, изменение вкуса, ложноположительная проба Кумбса без гемолиза.

**Изменения со стороны лабораторных показателей:** часто - повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, зооинфицирование, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинного времени; нечасто - повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения; частота неизвестна - апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

**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 энцефалопатия отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности.

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

**Лечение:** симптоматическая и поддерживающая терапия. В случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, показан гемодиализ.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При одновременном назначении с аминогликозидами наблюдается выраженный синергизм антимикробного действия. Раствор цефепима фармацевтически несовместим с растворами гентамицина, тобрамицина, нетилимицина, ванкомицина, метронидазола. При одновременном назначении цефепима и указанных антибиотиков их не следует смешивать в одном шприце или одной инфузионной среде; при внутривенном введении рекомендуется вводить раздельно, либо соблюдая определенную последовательность с как можно большим временным интервалом между инъекциями (инфузиями), либо вводя через отдельные инфузионные катетеры. При введении метронидазола следует промывать инфузионную систему от раствора цефепима. Раствор цефепима в концентрации, не превышающей 40 мг/мл, может быть добавлен к растворам ампициллина (1 - 40 мг/мл), клиндамицина (10 - 6 мг/мл) и амиксина (6 мг/мл), приготовленным с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Раствор цефепима в концентрации 4 мг/мл совместим с гепарином (10 - 50 ЕД/мл) в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы, калия хлоридом (10 - 40 мэкв/л) в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы и теофиллином (0,8 мг/мл) в 5 % растворе декстрозы.

При одновременном применении риск развития нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков возрастает.

**Особые указания.** Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у пациента аллергических реакций на цефепим, другие цефалоспориновые антибиотики, пенициллины и другие бета-лактаменные антибиотики, а также других форм аллергии. При развитии аллергической реакции следует прекратить лечение препаратом и предпринять соответствующие меры. При развитии анафилактической реакции (анафилактического шока) следует немедленно прекратить введение препарата; может потребоваться применение эпинефрина и другой поддерживающей терапии.

Цефепим может применяться в виде монотерапии до идентификации микроорганизма-возбудителя, так как он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При риске смешанной аэробной/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.

При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости микроорганизмов-возбудителей к устойчивости микроорганизмов и может изменяться в течение времени и географического положения. Для идентификации микроорганизма-возбудителя определения чувствительности к цефепиму следует проводить соответствующими тестами. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом цефепим может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекции во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия возможно развитие *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, которая может протекать как легкая спонтанно проходящая диарея, так и в форме псевдомембранозного колита - тяжелого заболевания, сопровождающегося общими симптомами (лихорадка, симптомы дегидратации и электролитных расстройств, в том числе тахикардия, артериальная гипотония, вентиляционные нарушения, высокий лейкоцитоз), частым жидким стулом, иногда с примесью крови, болями в животе. Регистрировались случаи возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи спустя более 2 месяцев после прекращения применения антибиотиков. При подозрении или подтверждении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи необходимо прекратить применение антибиотиков, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridium difficile*. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.

При тяжелой почечной и почечно-печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию препарата в плазме и проводить коррекцию дозы в зависимости от клиренса креатинина. При длительном лечении необходим регулярный контроль периферической крови, показателей функционального состояния печени и почек.

Во время пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные реакции, в том числе угрожающие жизни: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус (см. раздел «Побочное действие»). Пострегистрационный опыт. 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.

**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, во время лечения препаратом следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

**Форма выпуска.** Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г, 1,0 г активного вещества во флаконах стеклянных вместимостью 10 мл.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке из картона.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке из картона.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона;

- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона.

**Комплекция с растворителем.**

Вода для инъекций 5 мл или 10 мл в ампулах.

**Для дозы 0,5 г:**

- 1 флакон и 1 ампула 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) с инструкцией по применению в пачке из картона;

- 5 флаконов и 5 ампул по 5 мл в отдельных КЯУ с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Для дозы 1,0 г:**

- 1 флакон и 1 ампула 10 мл (или 2 ампулы по 5 мл) в КЯУ с инструкцией по применению в пачке из картона;

- 5 флаконов и 5 ампул по 10 мл (или 10 ампул по 5 мл) в отдельных КЯУ с инструкцией по применению в пачке из картона.

В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска:** по рецепту.

**Производитель/Организация, принимающая претензии от потребителей**

ОАО «Красфарма», Россия, 660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2.

Тел./факс: (391) 261-25-90 / 261-17-44.

**Место производства лекарственного препарата**

Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2, стр. 6, 13, 16, 39, 45, 51, 53, 54.