

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КВАДРОЦЕФ®
(QUADROCEF)

Склад:

діюча речовина: цефепіме;

1 флакон містить цефепіму (у вигляді цефепіму гідрохлориду моногідрату) 1 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Цефалоспорины четвертого покоління. Код АТХ J01D E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефепім – β-лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Проявляє бактерицидну дію. Активний по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління, таких як цефтазидим. Цефепім високостійкий до впливу більшості β-лактамаз, швидко проникає у грамнегативні бактерії. Ступінь зв'язування цефепіму з пеніцилінзв'язуючим білком РВР 3 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринових для парентерального застосування. Помірна спорідненість цефепіму по відношенню РВР 1a і 1b також зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МКБ (мінімальна бактерицидна концентрація)/МПК для цефепіму становить менше 2 для більш ніж 80 % ізолятів усіх чутливих грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини. Препарат має малу спорідненість по відношенню до β-лактамаз, що кодуються хромосомними генами.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу)

та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу); інші штами стафілококів (включаючи *S. hominis*, *S. Saprophyticus*), *Streptococcus pyogenes* (групи А); *Streptococcus agalactiae* (групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну - МПК від 0,1 до 1 мкг/мл), інші β -гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans* (більшість штамів ентерококів, наприклад *Enterococcus faecalis*, і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефепім);

грамнегативні аероби: *Pseudomonas* spp. (включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*), *Enterobacter* spp. (включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*), *Proteus* spp. (включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus* (включаючи підвиди *Anitratus*, *Iwoffii*); *Aeromonas hydrophila*, *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp. (включаючи *C. diversus*, *C. freundii*), *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу); *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*) *catarrhalis* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу); *N. meningitidis*; *Providencia* spp. (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепім неактивний по відношенню до багатьох штамів *Xanthomonas* (*Pseudomonas*) *maltophilia*;

анаероби: *Bacteroides* spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

Цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика.

Цефепім повністю всмоктується після внутрішньом'язового введення.

Середні концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.

Концентрації цефепіму в плазмі крові (мкг/мл) при внутрішньовенному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенні

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 мг в/м	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить близько 2 годин і не залежить від дози в діапазоні 250 мг – 2 г. При дозі до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів не спостерігалася кумуляція препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідину. Цефепім виділяється головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (загальний кліренс цефепіму становить приблизно 120 мл/хв, середній печінковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі виділяється приблизно 80-85 % дози у вигляді незмінного цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксиду N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімеру цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

У хворих віком від 65 років з нормальною функцією нирок не потрібна корекція дози препарату.

У пацієнтів з нирковою недостатністю період напіввиведення цефепіму збільшується, при цьому спостерігається лінійна залежність між загальним кліренсом препарату та кліренсом креатиніну. Період напіввиведення у хворих з тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування гемодіалізом, становить 13 годин, а при безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі – 19 годин. У хворих із аномальною функцією нирок дозу слід підбирати індивідуально.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеною функцією печінки або муковісцидозом не змінюється. Корекція дози для таких хворих не потрібна.

Діти. Дослідження фармакокінетики цефепіму проводили серед дітей віком від 2 місяців до 11 років після одноразового введення або декількох введень препарату кожні 8 годин і кожні 12 годин. Після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс з організму і об'єм розподілу в стаціонарному стані в середньому становив 3,3 (1,0) мл/хв/кг і 0,3 (0,1) л/кг відповідно. Виділення незміненого цефепіму з сечею становило 60,4 (30,4) % від введеної дози, а середній нирковий кліренс становив 2 (1,1) мл/хв/кг. Вік і стать пацієнтів суттєво не впливали на загальний кліренс препарату з організму та об'єм розподілу з урахуванням поправки на масу тіла кожного. У разі введення дози цефепіму 50 мг/кг кожні 12 годин кумуляція препарату не відзначалася, у той час як максимальна концентрація у плазмі крові, площа під кривою і період напіввиведення збільшувалися приблизно на 15 % в стаціонарному стані в разі введення за схемою 50 мг/кг кожні 8 годин. Експозиція цефепіму у дітей після внутрішньовенного введення дози 50 мг/кг подібна експозиції у дорослих внутрішньовенної дози 2 г. Після внутрішньовенного введення максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові у рівноважному стані становила у середньому 68 мкг/мл і досягалася через 0,75 години. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму у плазмі крові в середньому становила 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність цефепіму після внутрішньом'язової ін'єкції становила у середньому 82 %.

Через неможливість провести ідентифікацію збудника інфекції та визначити його чутливість до антибіотиків або відсутності часу цефепім можна застосовувати в якості емпіричної терапії, оскільки він має широкий спектр антибактеріальної дії. У хворих із ризиком змішаної аеробно-анаеробної інфекції до інфекції збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з антианаеробним препаратом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

- Пневмонія;
- інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів або до інших β -лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з цефепімом, слід уважно стежити за функцією нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відзначалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

Цефепім у концентрації від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин 6 М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Квадроцеф® (як і більшості інших β-лактамних антибіотиків) не вводити одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі необхідності призначення препарату Квадроцеф® із зазначеними препаратами вводити кожен антибіотик окремо.

Вплив на результат лабораторних тестів.

Застосування цефепіму може призвести до хибно - позитивної реакції на глюкозу в сечі у разі використання реактиву Бенедикта. Рекомендується використовувати тести на глюкозу, засновані на ферментній реакції окислення глюкози.

Особливості застосування.

У пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад у пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності, що відбувається на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Необхідно точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім або на інші β-лактамні антибіотики. Антибіотики слід призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. При появі алергічної реакції застосування препарату необхідно припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

Застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями травного тракту (зокрема в анамнезі), особливо колітом.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Квадроцеф®. Дослідження вказують на те, що токсин, який продукується *Clostridium difficile*, є основною причиною антибіотикоасоційованого коліту. Після підтвердження діагнозу псевдомембранозного коліту необхідно вживати терапевтичних заходів. Випадки псевдомембранозного коліту помірного ступеня тяжкості можуть зникнути після припинення застосування препарату. У випадках помірного і тяжкого ступенів тяжкості необхідно розглянути необхідність застосування рідин і електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

У пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 60 мл/хв) дозу цефепіму необхідно відкоригувати з метою компенсації повільної швидкості ниркового виведення. Через те, що при застосуванні звичайних дозувань цефепіму у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршувати функцію нирок, можуть мати місце пролонговані концентрації антибіотика в сироватці крові, підтримуюча доза цефепіму таким пацієнтам

повинна бути зменшена. При визначенні наступної дози цефепіму слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і ступінь чутливості мікроорганізму до антибіотика. У процесі постмаркетингового нагляду препаратів цефепіму були зареєстровані тяжкі побічні явища, які становили загрозу для життя, або летальні випадки: енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ступор і кому), міоклонія і судоми. Більшість випадків зафіксовано у пацієнтів з порушеною функцією нирок, які застосовували дози цефепіму, що перевищують рекомендовані. Деякі випадки зустрічалися у пацієнтів, які отримували дози, скориговані з урахуванням функції нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були зворотними і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

Застереження.

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або профілактичне застосування буде корисним, при цьому таке призначення може збільшити ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування Квадроцефа (як і інших антибіотиків) може призвести до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У випадку розвитку суперінфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Багато цефалоспоринів, включаючи цефепім, асоціюються зі зниженням активності протромбіну. До групи ризику входять пацієнти з порушенням функції печінки або нирок, пацієнти, які погано харчуються, а також ті, які застосовували тривалий курс антимікробної терапії. Необхідно контролювати протромбін у пацієнтів групи ризику і у разі необхідності призначити вітамін К.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати прямого тесту Кумбса. При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначенні групи крові перехресним способом, коли проводиться антиглобуліновий тест або в ході тесту Кумбса для новонароджених, матері яких отримували антибіотики групи цефалоспоринів до пологів, слід враховувати, що позитивний тест Кумбса може бути результатом застосування препарату.

Було доведено, що L-аргінін змінює метаболізм глюкози та одночасно збільшує рівні калію у сироватці крові при застосуванні доз, які в 33 рази перевищують максимально рекомендовану дозу цефепіму. Ефекти при більш низьких дозах на даний момент невідомі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім проникає у грудне молоко у невеликій кількості, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив цефепіму на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не вивчався, однак слід брати до уваги, що при прийомі препарату можуть

виникнути побічні реакції з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати тривалішого лікування.

Однак дозування і шлях уведення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації щодо дозування препарату Квадроцеф® дорослим наведені у таблиці 2.

При застосуванні в якості розчинника розчину лідокаїну для внутрішньом'язового застосування препарату необхідно враховувати інформацію з безпеки лідокаїну і зробити шкірну пробу на його переносимість.

Таблиця 2.

Дозування препарату Квадроцеф® дорослим

Інфекції сечовивідних шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг – 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 12 годин
Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань.

За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Після закінчення вводити додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Квадроцеф®. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу слід промити.

Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення тієї ж самої дози препарату Квадроцеф® з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. Хворим із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату Квадроцеф® необхідно відкоригувати.

Таблиця 3.

Рекомендовані дози цефепіму дорослим

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
	Звичайне дозування, відповідно до тяжкості інфекції (див. таблицю 2), коригування дози не потрібно			
> 50	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 12 годин
30-50	Коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну			
	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
11-29	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
£10	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

Якщо відома тільки концентрація креатиніну в сироватці крові, тоді кліренс креатиніну можна визначати за наведеною нижче формулою:

Чоловіки:

$$\text{маса тіла (кг)} \cdot (140 - \text{вік})$$

кліренс креатиніну (мл/хв) -----;

$$72 \cdot \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}$$

Жінки:

кліренс креатиніну (мл/хв) вищенаведене значення $\cdot 0,85$.

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у початкових нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 г або 2 г, залежно від тяжкості інфекції, з інтервалом між дозами 48 годин.

Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$0,55 \cdot \text{зріст (см)}$$

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²) = -----

$$\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}$$

або

0,52 ´ зріст (см)

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²) = ----- - 3,6

сироватковий креатинін (мг/дл)

Діти віком від 1 до 2 місяців. Квадроцеф® призначати тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти віком від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт - кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати тривалішого лікування.

Дітям з масою тіла від 40 кг Квадроцеф® призначати, як дорослим.

Введення препарату. Квадроцеф® можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза - *gluteus maximus*).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення - кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Квадроцеф® розчинити у стерильній воді для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено у таблиці 4. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Квадроцеф® можна розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, що вказані у таблиці 4. При використанні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкірну пробу на його переносимість.

Таблиця 4

Концентрації цефепіму після розведення

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення: 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення: 1 г/флакон	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовуються парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак Квадроцеф® можна застосовувати у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, оскільки препарат має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування препаратом Квадроцеф® у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми: у випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих з порушеною функцією нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептиформні напади, нейром'язову збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк;

з боку дихальної системи: кашель, біль у горлі, задишка, розлади дихання;

з боку серцево-судинної системи: тахікардія, вазодилатація;

з боку травного тракту: нудота, блювання, диспепсія, кандидоз ротової порожнини, зміна відчуття смаку, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний), біль у животі, запор;

з боку нервової системи: головний біль, безсоння, неспокій, судоми, запаморочення, парестезія, епілептиморфні напади, енцефалопатії (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), міоклонія;

з боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестатична жовтяниця;

з боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, кропив'янка;

інші: астения, пітливість, гарячка, вагініт, еритема, біль у грудях, біль у спині, периферичні набряки, генітальний свербіж, кандидоз, ниркова недостатність.

Локальні реакції у місці введення препарату:

при внутрішньовенному – флебіт та запалення;

при внутрішньому язвовому – біль, запалення.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТЧ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки крові, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, транзиторна тромбоцитопенія.

Можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, токсична нефропатія, апластична анемія, гемолітична анемія, кровотечі, порушення функції печінки, холестаза, панцитопенія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Застосовувати розчинники, зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 1 г у флаконі, 1 флакон у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КВАДРОЦЕФ®

(QUADROCEF)

Состав:

действующее вещество: сефепиме;

1 флакон содержит цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата) 1 г;

вспомогательное вещество: L-аргинин.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого или бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Другие β-лактамы антибиотики. Цефалоспорины четвертого поколения.

Код АТХ J01D E01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цефепим – β-лактамыный цефалоспориновый антибиотик IV поколения широкого спектра действия для парентерального применения. Проявляет бактерицидное действие. Активный по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, включая большинство штаммов, устойчивых к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам III поколения, таких как цефтазидим. Цефепим высокоустойчив к воздействию большинства β-лактамаз, быстро проникает в грамотрицательные бактерии. Степень связывания цефепима с пенициллинсвязующим белком РВР 3 значительно превышает сродство других цефалоспоринов для парентерального применения. Умеренное сродство цефепима в отношении РВР 1а и 1в также обуславливает степень его бактерицидной активности. Отношение МБК (минимальная бактерицидная концентрация)/МПК для цефепима составляет менее 2 для более 80 % изолятов всех чувствительных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Цефепим подавляет синтез ферментов стенки бактериальной клетки. Препарат имеет малое сродство в отношении β-лактамаз, которые кодируются хромосомными генами.

Цефепим активен относительно таких микроорганизмов:

грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, которые продуцируют β-лактамазу) и *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, которые продуцируют β-лактамазу);

другие штаммы стафилококков (включая *S. hominis*, *S. Saprophyticus*), *Streptococcus pyogenes* (группы А); *Streptococcus agalactiae* (группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней стойкостью к пенициллину - МПК от 0,1 до 1 мкг/мл); другие β-гемолитические стрептококки (группы С, G, F), *S. bovis* (группа D), стрептококки группы *Viridans* (большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, которые резистентны к метицилину, резистентны к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим);

грамотрицательные аэробы: *Pseudomonas* spp. (включая *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*) *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (включая *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*), *Enterobacter* spp. (включая *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*) *Proteus* spp. (включая *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus* (включая подсемейства *Anitratus*, *Iwoffii*); *Aeromonas hydrophila*, *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp. (включая *C. diversus*, *C. freundii*), *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включая штаммы, которые продуцируют β-лактамазу); *H. Parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*) *catarrhalis* (включая штаммы, которые продуцируют β-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, которые продуцируют β-лактамазу); *N. meningitidis*; *Providencia* spp. (включая *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включая *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепим неактивен относительно многих штаммов *Xanthomonas* (*Pseudomonas*) *maltophilia*;

анаэробы: *Bacteroides* spp., включая *B. melaninogenicus* и другие микроорганизмы ротовой полости, которые принадлежат к *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

Цефепим неактивен относительно *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

Фармакокинетика.

Цефепим полностью всасывается после внутримышечного введения.

Средние концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин через разное время после однократного внутривенного и внутримышечного введения приведены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрации цефепима в плазме крови (мкг/мл) при внутривенном (в/в) и внутримышечном (в/м) введении

Доза цефепима	0,5 часа	1 час	2 часа	4 часа	8 часов	12 часов
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 мг в/м	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

В моче, желчи, перитонеальной жидкости, слизистом секрете бронхов, мокроте, простате,

аппендиксе и желчном пузыре также достигаются терапевтические концентрации цефепима.

В среднем период полувыведения цефепима из организма составляет около 2 часов и не зависит от дозы в диапазоне 250 мг – 2 г. При дозе до 2 г внутривенно с интервалом 8 часов в течение 9 дней не наблюдалась кумуляция препарата в организме.

Цефепим метаболизируется в N-метилпиролидин, который быстро превращается в оксид N-метилпиролидина. Цефепим выделяется главным образом путем гломерулярной фильтрации (общий клиренс цефепима составляет приблизительно 120 мл/мин, средний печеночный клиренс – 110 мл/мин). В моче выделяется приблизительно 80-85 % дозы в виде неизменного цефепима, 1 % N-метилпиролидина, около 6,8 % оксида N-метилпиролидина и около 2,5 % эписмера цефепима. Связывание цефепима с белками плазмы составляет менее 19 % и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

У больных старше 65 лет с нормальной функцией почек не нужна коррекция дозы препарата.

У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения цефепима увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом препарата и клиренсом креатинина. Период полувыведения у больных с тяжелыми нарушениями функции почек, которые нуждаются в лечении гемодиализом, составляет 13 часов, а при непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе – 19 часов. У больных с аномальной функцией почек дозу следует подбирать индивидуально.

Фармакокинетика цефепима у больных с нарушенной функцией печени или муковисцидозом не изменяется. Коррекция дозы для таких больных не требуется.

Дети. Исследования фармакокинетики цефепима проводили среди детей с 2 месяцев до 11 лет после однократного введения или нескольких введений препарата каждые 8 часов и каждые 12 часов. После однократной внутривенной инъекции общий клиренс из организма и объем распределения в стационарном состоянии в среднем составлял 3,3 (1,0) мл/мин/кг и 0,3 (0,1) л/кг соответственно. Выделение неизменного цефепима с мочой составляло 60,4 (30,4) % от введенной дозы, а средний почечный клиренс составлял 2,0 (1,1) мл/мин/кг. Возраст и пол пациентов существенно не влияли на общий клиренс препарата из организма и объем распределения с учетом поправки на массу тела каждого. В случае введения дозы цефепима 50 мг/кг каждые 12 часов кумуляция препарата не отмечалась, в то время как максимальная концентрация в плазме крови, площадь под кривой и период полувыведения увеличивались приблизительно на 15 % в стационарном состоянии в случае введения по схеме 50 мг/кг каждые 8 часов. Экспозиция цефепима у детей после внутривенного введения дозы 50 мг/кг подобна экспозиции у взрослых внутривенной дозы 2 г. После внутривенного введения максимальная концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составила в среднем 68 мкг/мл и достигалась через 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрация цефепима в плазме крови в среднем составила 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составила в среднем 82 %.

Из-за невозможности провести идентификацию возбудителя инфекции и определить его чувствительность к антибиотикам или отсутствия времени цефепим можно применять в качестве эмпирической терапии, поскольку он обладает широким спектром антибактериального действия. У больных с риском смешанной аэробно-анаэробной инфекции к инфекции возбудителя можно начинать лечение цефепимом в комбинации с антианаэробным препаратом.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослые.

Инфекции, вызванные чувствительной к препарату микрофлорой:

- дыхательных путей, в том числе пневмония, бронхит;
- кожи и подкожной клетчатки;
- интраабдоминальные инфекции, в том числе перитонит и инфекции желчевыводящих путей;
- гинекологические;
- септицемия.

Эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой.

Профилактика послеоперационных осложнений в интраабдоминальной хирургии.

Дети.

- Пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит;
- инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- септицемия;
- эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой;
- бактериальный менингит.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к цефепиму или L-аргинину, а также к антибиотикам цефалоспоринового ряда, пенициллинам или другим β -лактамным антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Применяя высокие дозы аминогликозидов одновременно с цефепимом необходимо внимательно следить за функцией почек из-за потенциальной нефотоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков. Нефротоксичность отмечалась после одновременного применения других цефалоспоринов с диуретиками, такими как фуросемид.

Цефепим в концентрации от 1 до 40 мг/мл совместим с такими парентеральными растворами: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций; 5 % и 10 % растворы глюкозы для инъекций;

раствор 6 М натрия лактата для инъекций, раствор 5 % глюкозы и 0,9 % натрия хлорида для инъекций; раствор Рингера с лактатом и 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Во избежание возможного лекарственного взаимодействия с другими препаратами, растворы препарата Квадроцеф® (как и большинство других β-лактаменных антибиотиков) не вводить одновременно с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и нетилмицина сульфата. В случае необходимости назначения препарата Квадроцеф® с указанными препаратами вводить каждый антибиотик отдельно.

Влияние на результаты лабораторных тестов.

Применение цефепима может привести к ложно-положительной реакции на глюкозу в моче в случае использования реактива Бенедикта. Рекомендуется использовать тесты на глюкозу, основанные на ферментной реакции окисления глюкозы.

Особенности применения.

У пациентов с высоким риском тяжелых инфекций (например у пациентов, которые имели в анамнезе трансплантацию костного мозга при сниженной его активности на фоне злокачественной гемолитической патологии с тяжелой прогрессирующей нейтропенией) монотерапия может быть недостаточной, потому показана комплексная антимикробная терапия.

Необходимо точно определить, отмечались ли ранее у больного реакции гиперчувствительности немедленного типа на цефепим или на другие β-лактаменные антибиотики. Антибиотики следует назначать с осторожностью всем больным с любыми формами аллергии, особенно на лекарственные средства. При появлении аллергической реакции применение препарата следует отменить. Серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа могут требовать применения адреналина и других форм терапии.

С осторожностью применять пациентам с заболеваниями пищеварительного тракта (в частности в анамнезе), особенно колитом.

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия сообщалось о случаях псевдомембранозного колита. Поэтому важно учитывать возможность развития этой патологии в случае возникновения диареи во время лечения препаратом Квадроцеф®.

Исследования указывают на то, что токсин, который продуцируется *Clostridium difficile*, является основной причиной антибиотикоассоциированного колита. После подтверждения диагноза псевдомембранозного колита необходимо принимать терапевтические меры. Случаи псевдомембранозного колита умеренной степени тяжести могут исчезать после прекращения применения препарата. В случаях умеренной и тяжелой степеней тяжести необходимо рассмотреть необходимость применения жидкостей и электролитов, пополнения белков и применения антибактериального препарата, эффективного относительно *Clostridium difficile*.

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 60 мл/мин) дозу цефепима следует откорректировать с целью компенсации медленной скорости почечного выведения. Из-за того, что при применении обычных дозировок цефепима у пациентов с почечной недостаточностью или с другими состояниями, которые могут ухудшать функцию почек, могут иметь место пролонгированные концентрации антибиотика в сыворотке крови, поддерживающая доза цефепима таким пациентам должна быть уменьшена. При определении

следующей дозы цефепима следует учитывать степень нарушения функции почек, тяжесть инфекции и степень чувствительности микроорганизма к антибиотику. В процессе постмаркетингового наблюдения препаратов цефепима были зарегистрированы тяжелые побочные явления, которые представляли угрозу для жизни, или летальные случаи: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кому), миоклония и судороги. Большинство случаев зафиксировано у пациентов с нарушенной функцией почек, которые принимали дозы цефепима, превышающие рекомендованные. Некоторые случаи встречались у пациентов, которые получали дозы, скорректированные с учетом функции почек. В большинстве случаев симптомы нефротоксичности были обратимыми и исчезали после прекращения применения цефепима и/или после гемодиализа.

Предостережения.

Маловероятно, что назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или профилактическое применение будет полезным, при этом такое назначение может увеличить риск появления бактерий, невосприимчивых к этому лекарственному средству. Длительное применение Квадроцефа (как и других антибиотиков) может привести к развитию суперинфекции. Необходимо проводить повторную проверку состояния пациента. В случае развития суперинфекции необходимо принять соответствующие меры.

Много цефалоспоринов, включая цефепим, ассоциируются со снижением активности протромбина. В группу риска входят пациенты с нарушением функции печени или почек, пациенты, которые плохо питаются, а также те, которые принимали длительный курс антимикробной терапии. Необходимо контролировать протромбин у пациентов группы риска и в случае необходимости назначить витамин К.

В период применения цефепима могут быть получены положительные результаты прямого теста Кумбса. При проведении гематологических или трансфузионных процедур при определении группы крови перекрестным способом, когда проводится антиглобулиновый тест или в ходе теста Кумбса для новорожденных, матери которых получали антибиотики группы цефалоспоринов до родов, следует учитывать, что положительный тест Кумбса может быть результатом применения препарата.

Было доказано, что L-аргинин изменяет метаболизм глюкозы и одновременно увеличивает уровни калия в сыворотке крови при применении доз, которые в 33 раза превышают максимально рекомендованную дозу цефепима. Эффекты при более низких дозах на данный момент неизвестны.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение препарата в период беременности можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефепим проникает в грудное молоко в небольшом количестве, поэтому во время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Влияние цефепима на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не изучалось, однако следует принять во внимание, что при применении препарата могут возникнуть побочные реакции со стороны нервной системы.

Способ применения и дозы.

Обычное дозирование для взрослых составляет 1 г внутривенно или внутримышечно с интервалом в 12 часов. Обычная длительность лечения 7-10 дней; тяжелые инфекции могут потребовать более длительного лечения.

Однако дозирование и путь введения варьируют в зависимости от чувствительности микроорганизмов-возбудителей, степени тяжести инфекции, а также функционального состояния почек больного. Рекомендации относительно дозирования препарата Квадроцеф® взрослым приведены в таблице 2.

При использовании в качестве растворителя раствора лидокаина для внутримышечного применения препарата необходимо учитывать информацию по безопасности лидокаина и сделать кожную пробу на его переносимость

Таблица 2

Дозирование препарата Квадроцеф® взрослым

Инфекции мочевыделительных путей легкой и средней тяжести	500 мг – 1 г внутривенно или внутримышечно	каждые 12 часов
Другие инфекции легкой и средней тяжести	1 г внутривенно или внутримышечно	каждые 12 часов
Тяжелые инфекции	2 г внутривенно	каждые 12 часов
Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции	2 г внутривенно	каждые 8 часов

Для профилактики развития инфекций при проведении хирургических вмешательств.

За 60 минут до начала хирургической операции взрослым вводить 2 г препарата внутривенно в течение 30 минут. По окончании вводить дополнительно 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Квадроцеф®. Систему для инфузии перед введением метронидазола следует промыть.

Во время длительных (свыше 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение такой же дозы препарата Квадроцеф® с последующим введением метронидазола.

Нарушение функции почек. Больным с нарушениями функции почек (клиренс креатинина

меньше 30 мл/мин) дозу препарата Квадроцеф® необходимо откорректировать.

Таблица 3

Рекомендуемые дозы цефепима взрослым

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы			
> 50	Обычная дозировка, адекватная тяжести инфекции (см. таблицу 2), коррекция дозы не требуется			
	2 г каждые 8 часов	2 г каждые 12 часов	1 г каждые 12 часов	500 мг каждые 12 часов
30-50	Коррекция дозы по клиренсу креатинина			
	2 г каждые 12 часов	2 г каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
11-29	2 г каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
≤ 10	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа
Гемодиализ	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа

Если известна только концентрация креатинина в сыворотке крови, тогда клиренс креатинина можно определять по нижеприведенной формуле:

Мужчины:

$$\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст})$$

клиренс креатинина (мл/мин) -----;

$$72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}$$

Женщины:

клиренс креатинина (мл/мин) = вышеприведенное значение $\times 0,85$.

При гемодиализе за 3 часа выделяется из организма приблизительно 68 % от дозы препарата. По завершении каждого сеанса диализа необходимо вводить повторную дозу, равную начальной дозе. При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно применять в исходных нормальных рекомендованных дозах 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом между дозами 48 часов.

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями.

Расчет показателей клиренса креатинина у детей:

$$0,55 \cdot \text{рост (см)}$$

клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²) -----

сывороточный креатинин (мг/дл)

или

$$0,52 \cdot \text{рост (см)}$$

клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²) = ----- - 3,6

сывороточный креатинин (мг/дл)

Дети с 1 до 2 месяцев. Квадроцеф® назначать только по жизненным показаниям в дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов, в зависимости от тяжести инфекции.

Дети с 2 месяцев. Максимальная доза для детей не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Обычная рекомендуемая доза для детей с массой тела до 40 кг, в случае осложненных или неосложненных инфекций мочевых путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекций кожи, пневмонии, а также в случае эмпирического лечения фебрильной нейтропении составляет 50 мг/кг каждые 12 часов (больным с фебрильной нейтропенией и бактериальным менингитом - каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней, тяжелые инфекции могут требовать более длительного лечения.

Детям с массой тела 40 кг и более Квадроцеф® назначать, как взрослым.

Введение препарата. Квадроцеф® можно вводить внутривенно или с помощью глубокой внутримышечной инъекции в большую мышечную массу (например, в верхний внешний квадрант ягодичной мышцы - *gluteus maximus*).

Внутривенное введение. Внутривенный путь введения - лучший для больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями.

При внутривенном способе введения Квадроцеф® растворяют в стерильной воде для инъекций, в 5 % растворе глюкозы для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида, как отмечено в таблице 4. Вводить внутривенно медленно на протяжении 3-5 минут или через систему для внутривенного введения.

Внутримышечное введение. Квадроцеф® можно растворять в стерильной воде для инъекций, 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций, 5 % растворе глюкозы для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, 0,5 % или 1 % растворе лидокаина гидрохлорида в концентрациях, которые указаны в таблице 4. При использовании лидокаина в качестве растворителя перед введением необходимо сделать кожную пробу на его переносимость.

Таблица 4.

Концентрации цефепима после разведения

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
Внутривенное введение: 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутримышечное введение 1 г/флакон	3	4,4	230

Как и другие лекарственные средства, применяемые парентерально, приготовленные растворы препарата перед введением необходимо проверять на отсутствие механических включений.

Для идентификации микроорганизма-возбудителя (возбудителей) и определения чувствительности к цефепиму стоит сделать соответствующие микробиологические исследования. Однако Квадроцеф® можно применять в форме монотерапии еще до идентификации микроорганизма-возбудителя, поскольку препарат имеет широкий спектр антибактериального действия относительно грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. У больных с риском смешанной аэробно/анаэробной (включая *Bacteroides fragilis*) инфекции до идентификации возбудителя можно начинать лечение препаратом Квадроцеф® в комбинации с препаратом, который влияет на анаэробы.

Дети. Препарат можно применять детям с 1 месяца.

Передозировка.

Симптомы: в случаях значительного превышения рекомендуемых доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек, усиливаются проявления побочного действия. Симптомы передозировки включают энцефалопатию, что сопровождается галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, миоклонией; эпилептиформные приступы, нервно-мышечную возбудимость.

Лечение. Следует прекратить введение препарата, провести симптоматическую терапию. Применение гемодиализа ускоряет выведение цефепима из организма; перитонеальный диализ малоэффективен. Тяжелые аллергические реакции немедленного типа требуют применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

Побочные реакции.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, анафилактический шок, ангионевротический отек;

со стороны дыхательной системы: кашель, боль в горле, одышка, расстройства дыхания;

со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, вазодилатация;

со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диспепсия, кандидоз ротовой полости, изменение ощущения вкуса, диарея, колит (в том числе псевдомембранозный), боль в животе, запор;

со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, беспокойство, судороги, головокружение, парестезия, эпилептиформные приступы, энцефалопатии (потеря сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклония;

со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, холестатическая желтуха;

со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница;

другие: астения, потливость, лихорадка, вагинит, эритема, боль в груди, боль в спине, периферические отеки, генитальный зуд, кандидоз, почечная недостаточность.

Локальные реакции в месте введения препарата:

при внутривенном – флебит и воспаление;

при внутримышечном – боль, воспаление.

Лабораторные показатели: увеличение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или парциального тромбопластинового времени (ПТВ) и положительный результат теста Кумбса без гемолиза. Временное повышение уровня азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки крови, транзиторная лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, транзиторная тромбоцитопения.

Возможные побочные реакции, характерные для антибиотиков группы цефалоспоринов: синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровотечения, нарушение функции печени, холестаз, панцитопения.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость. Не смешивать в одной емкости с другими лекарственными средствами. Применять растворители, указанные в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка. По 1 г во флаконе, 1 флакон в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.