МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005870/09- 27 12 16
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Цефепим

Регистрационный номер: ЛСР-005870/09.

Торговое наименование: Цефепим.

Международное непатентованное наименование: цефепим.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Состав

Действующее вещество: цефепима гидрохлорида 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 белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин.

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 аминогликозидам и/или цефалоспоринам 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. Высокоустойчив 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 C, G, F),

Streptococcus bovis (группа D), *Streptococcus spp.* группы *Viridans*.

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, 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 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.*

Анаэробы: *Clostridium perfringens; Fusobacterium spp.; Mobiluncus spp.; Peptostreptococcus spp.; Prevotella melaninogenica*, ранее известный как *Bacteroides melaninogenicus; Veillonella spp.*

Цефепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, ранее известных как *Xanthmonas 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.

Фармакокинетика. Биодоступность при внутримышечном (в/м) введении составляет 100 %. Максимальная концентрация (Cmax) 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/м введения высокие концентрации определяются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, интерстициальной ткани и жидкости, коже, подкожной клетчатке, слизистом секрете бронхов, легких, мокроте, предстательной железе, аппендиксе и стенке желчного пузыря. Проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) при воспалении мозговых оболо-

чек. 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 эпимера цефепима.

Период полувыведения (T1/2) у взрослых с нормальной функцией почек – 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 корректировки 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 T1/2 повышается, что требует коррекции доз и режимов введения.

У пациентов с нарушенной функцией печени фармакокинетика цефепима не изменяется и корректировки 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 внутримышечно, а также после повторного введения препарата (каждые 8-12 ч, в течение не менее 48 ч). 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 ч. Через 8 ч после внутримышечного введения концентрация цефепима в плазме крови составляла в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима у детей после внутримышечной инъекции - около 82 %.

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.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефепиму

микроорганизмами, у детей 12-18 лет:

- пневмония;

- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;

- инфекции кожи и мягких тканей;

Противопоказания. Гиперчувствительность к цефепиму, аргинину, а также к цефалоспоринам, пенициллинам и другим бета-лактамным антибиотикам. Детский возраст до 12 лет (опыт внутримышечного введения ограничен).

Перед внутримышечной инъекцией цефепима с использованием лидокаина необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина.

С осторожностью. Хроническая почечная недостаточность (см. «Способ применения и дозы»); воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе.

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. Внутримышечно (в/м).

Дозы зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента.

Взрослым и детям с массой тела более 40 кг, при инфекциях мочевыводящих путей легкой и средней тяжести – 0,5-1 г каждые 12 ч; при инфекциях легкой и средней тяжести других локализаций – 1 г каждые 12 ч; при тяжелых инфекциях – 2 г каждые 12 ч.

Опыт внутримышечного введения детям ограничен.

Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

Пациенты с нарушением функции 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 слабых 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:

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

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		
> 60	Обычная доза, в зависимости от тяжести инфекции, корректировки не требуется		
	0,5 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	2 г каждые 12 ч
30-60	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч
11-29	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч
< 11	0,25 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,5 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. В дни гемодиализа препарат следует вводить по окончании процедуры гемодиализа. По возможности, введение осуществляют каждый день в одно и то же время.

Пациенты с нарушением функции печени: коррекции дозы не требуется.

Приготовление и введение растворов препарата. Для приготовления раствора для внутримышечного введения следующие минимальные количества растворителя (вода для инъекций или лидокаин раствор для инъекций 10 мг/мл) добавляют непосредственно во флакон с порошком антибиотика: 0,5 г цефепима – 1,5 мл растворителя, 1 г цефепима – 3 мл растворителя. Объем полученного раствора составит соответственно 2,2 мл или 4,4 мл, приблизительная концентрация цефепима 230 мг/мл. Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (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.

Приготовленные растворы препарата могут храниться в течение 24 ч в холодильнике при температуре (2-8) °С или в течение 12 ч при комнатной температуре (не выше 25 °С), без значительной потери активности. При хранении приготовленный раствор может потемнеть, что не влияет на активность препарата.

Побочное действие. Наиболее часто отмечаются 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 (неуточненной 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 – боль в месте введения, нечасто – повышение температуры и воспаление 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, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени; нечасто – повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения; частота неизвестна – апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

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, нетилмицина, ванкомицина, метронидазола. Однако при одновременном назначении цефепима и указанных антибиотиков каждый из них можно вводить раздельно.

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-лактамные 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 аэробно/анаэробной инфекции (особенно, когда могут присутствовать нечувствительные к цефепиму микроорганизмы) лечение цефепимом 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. Устойчивость микроорганизмов может изменяться с течением времени и географического положения. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму следует провести соответствующие тесты.

Как и при применении других антибиотиков, лечение цефепимом может приводить к колонизации нечувствительной микрофлорой. При развитии суперинфекций 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.

Растворы, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

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 быстроты

психомоторных реакций.

Форма выпуска. Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,5 г, 1,0 г.

0,5 г, 1,0 г действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной;
- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.

Комплектация с растворителями.

Лидокаин раствор для инъекций 10 мг/мл 3,5 мл в ампуле стеклянной.

Вода для инъекций 5 мл в ампуле стеклянной.

1 флакон и 1 ампула (лидокаин раствор для инъекций 10 мг/мл) в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной с инструкцией по применению в пачке картонной.

1 флакон и 1 ампула (лидокаин раствор для инъекций 10 мг/мл) + 1 ампула (вода для инъекций) в КЯУ с инструкцией по применению в пачке картонной.

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 °С.

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.

Генеральный директор
ОАО «Красфарма» Н.В. Новикова