

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Цепим

Регистрационный номер: ЛСР-009403/09

Торговое название: Цепим

Международное непатентованное название: цефепим

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

Состав на один флакон:

активное вещество: цефепима гидрохлорида моногидрат (в пересчете на цефепим) - 0,5 г, 1 г.

вспомогательное вещество: аргинин.

Описание. Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин

Код АТХ: [J01DE01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибактериальное средство из группы цефалоспоринов IV поколения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, штаммов, резистентных к аминогликозидам и/или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. Высокоустойчив к гидролизу большинства бета-лактамаз и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки. Внутри бактериальной клетки молекулярной мишенью являются пенициллин-связывающие белки.

Активен *in vivo* и *in vitro* в отношении грамположительных аэробов: *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (группа А), *Streptococcus viridans*; грамотрицательных аэробов: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. *In vitro* активен в отношении грамположительных аэробов: *Staphylococcus epidermidis* (только метициллиночувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (группа В); грамотрицательных аэробов: *Acinetobacter lwoffii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella*

catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*. Большинство штаммов *Enterococcus*, в т.ч. *Enterococcus faecalis*, метициллинорезистентные стафилококки, *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее известная как *Xanthomonas maltophilia*), *Clostridium difficile* не чувствительны к цефепиму.

Фармакокинетика

Биодоступность 100%. Время достижения максимальной концентрации (ТС_{max}) после внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения в дозе 0.5 г - к концу инфузии и 1-2 ч соответственно. Максимальная концентрация (С_{max}) при в/м введении в дозах 0.5, 1 и 2 г - 14, 30 и 57 мкг/мл соответственно; при в/в введении в дозах 0.25, 0.5, 1 и 2 г - 18, 39, 82 и 164 мкг/мл соответственно; время достижения средней терапевтической концентрации в плазме - 12 ч; средняя терапевтическая концентрация при в/м введении - 0.2 мкг/мл, при в/в - 0.7 мкг/мл. Высокие концентрации определяются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, экссудате волдыря, слизистом секрете бронхов, мокроте, предстательной железе, аппендиксе и желчном пузыре. Объем распределения - 0.25 л/кг, у детей от 2 мес до 16 лет - 0.33 л/кг. Связь с белками плазмы - 20%.

Метаболизируется в печени и почках на 15%. Период полувыведения (Т_{1/2}) - 2 ч, общий клиренс - 120 мл/мин, почечный клиренс - 110 мл/мин. Выводится почками (путем гломерулярной фильтрации в неизменном виде - 85%), с грудным молоком. Т_{1/2} при гемодиализе - 13 ч, при непрерывном перитонеальном диализе - 19 ч.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

Пневмония (среднетяжелая и тяжелая), вызванная *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. случаи ассоциации с сопутствующей бактериемией), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Enterobacter spp.*.

Фебрильная нейтропения (эмпирическая терапия).

Осложненные и неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*.

Осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*.

Профилактика инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам, входящим в состав препарата (в т.ч. к антибиотикам цефалоспорином, пенициллинам и другим бета-лактамам антибиотикам); детский возраст до 2 месяцев (для внутривенного способа введения) (безопасность и эффективность у детей младше 2 месяцев не установлена); детский возраст до 12 лет (для внутримышечного способа введения).

С осторожностью: заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. в анамнезе): псевдомембранозный колит, язвенный колит, региональный энтерит или антибиотико-ассоциированный колит; хроническая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период лактации

При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Во время лечения препаратом в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м) (только при осложненных или неосложненных инфекциях мочевыводящих путей легкой и средней тяжести, вызванных *E. coli*).

Дозы и путь введения препарата варьируют в зависимости от чувствительности микроорганизмов возбудителей, тяжести инфекции, а также состояния функции почек у больного.

Пневмония (среднетяжелая и тяжелая), вызванная *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. случаи ассоциации с сопутствующей бактериемией), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Enterobacter spp.*: в/в 1-2 г каждые 12 ч в течение 10 дней.

Фебрильная нейтропения (эмпирическая терапия): в/в 2 г каждые 8 ч в течение 7 дней или до разрешения нейтропении.

Осложненные или неосложненные инфекции мочевыводящих путей легкой и средней тяжести, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*: в/в или в/м (только для инфекций, вызванных *Escherichia coli*) по 0,5-1 г каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

Тяжелые осложненные или неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), вызванные *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*: в/в 2 г каждые 12 ч в течение 10 дней.

Среднетяжелые и тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*: в/в 2 г каждые 12 ч в течение 10 дней.

Осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*: в/в 2 г каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

Для профилактики инфекции при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости: за 60 минут до начала хирургической операции вводится 2 г препарата внутривенно в течение 30 минут. По окончании вливания дополнительно 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с цефепимом. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть.

Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы, рекомендуется повторное введение 2 г препарата внутривенно в течение 30 минут с последующим введением 500 мг метронидазола.

У детей от 2 мес до 16 лет и с массой тела до 40 кг рекомендуемый режим дозирования по всем показаниям (исключая фебрильную нейтропению) - 50 мг/кг каждые 12 ч в/в; при фебрильной нейтропении - 50 мг/кг каждые 8 ч. Продолжительность лечения как у взрослых (7-10 дней).

У больных с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), доза препарата должна быть скорректирована. Исходная доза цефепима должна быть такой же, как и для больных с нормальной функцией почек. Рекомендуемые поддерживающие дозы препарата представлены в таблице.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
	2 г каждые 8 ч (обычная доза, корректировки не требуется)	2 г каждые 12 ч (обычная доза, корректировки не требуется)	1 г каждые 12 ч (обычная доза, корректировки не требуется)	500 мг каждые 12 ч (обычная доза, корректировки не требуется)
> 50	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	500 мг каждые 12 ч
30-50	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	500 мг каждые 12 ч
11-29	1 г каждые 12 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
<10	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч

Пациентам, находящимся на гемодиализе, в 1-й день вводят 1 г, затем по 0.5 г каждые 24 ч для всех инфекций и по 1 г каждые 24 ч для лечения фебрильной нейтропении. В день проведения гемодиализа, препарат вводят после окончания сеанса гемодиализа; желательно вводить цефепим каждый день в одно и то же время.

Данные по применению препарата у детей с сопутствующей хронической почечной недостаточностью отсутствуют, однако, учитывая сходство фармакокинетики у детей и у взрослых, режим дозирования (уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями) у детей с хронической почечной недостаточностью сходен с режимом дозирования у взрослых.

Для приготовления раствора для в/в введения препарат растворяют в 5 мл (0,5 г) или 10 мл (1,0 г) стерильной воды для инъекций, 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе натрия

хлорида. В/в струйно вводят в течение 3-5 минут. Для внутривенной инфузии приготовленный раствор совмещают с другими растворами для внутривенных инфузий (0,9% раствор натрия хлорида, 5% или 10% раствор декстрозы, раствор Рингера с лактатом и 5% раствором декстрозы; максимальная концентрация 40 мг/мл) и вводят в течение не менее 30 минут.

Для приготовления раствора для в/м введения препарат растворяют в стерильной воде для инъекций, 0,9% растворе натрия хлорида, бактериостатической воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, в 0,5% и 1 % растворе лидокаина гидрохлорида (0,5 г в 1,3 мл, 1,0 г в 2,4 мл).

Побочное действие

Аллергические реакции: кожная сыпь (в т.ч. эритематозные высыпания), зуд, лихорадка, анафилактоидные реакции, эозинофилия, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, чувство беспокойства, спутанность сознания, судороги, энцефалопатия (при отсутствии коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек).

Со стороны мочеполовой системы: вагинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, запор или понос, боль в животе, диспепсия, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, панцитопения, гемолитическая анемия, кровотечения.

Со стороны дыхательной системы: кашель, боль в груди.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, одышка, периферические отеки.

Лабораторные показатели: снижение гематокрита, увеличение протромбинового времени, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, гиперкальциемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, положительный тест Кумбса (без гемолиза).

Местные реакции: при внутривенном введении – флебиты, при внутримышечном – гиперемия и болезненность в месте введения.

Прочие: боль в горле, торакалгия, повышенное потоотделение, боли в спине, астения, развитие суперинфекции, орофарингеальный кандидоз.

Передозировка

Симптомы (чаще возникают у больных с хронической почечной недостаточностью):

судороги, энцефалопатия, нервно-мышечное возбуждение.

Лечение: гемодиализ и поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с другими противомикробными лекарственными средствами и гепарином.

Диуретики, аминогликозиды, полимиксин В снижают канальцевую секрецию цефепима и повышают его концентрацию в сыворотке крови, удлиняют $T_{1/2}$, усиливают нефротоксичность (повышается риск развития нефронекроза). Цефепим повышает ототоксичность аминогликозидов.

Нестероидные противовоспалительные препараты, замедляя выведение цефалоспоринов, повышают риск развития кровотечения. При одновременном назначении с бактерицидными антибиотиками (аминогликозиды) проявляется синергизм, с бактериостатическими (макролиды, хлорамфеникол, тетрациклины) - антагонизм.

Несовместим с раствором метронидазола (перед введением раствора метронидазола для профилактики инфекций при проведении хирургических вмешательств следует промыть инфузионную систему от раствора цефепима). Во избежание возможного лекарственного взаимодействия с другими препаратами, растворы цефепима (как и большинства других бета-лактамовых антибиотиков) не должны вводиться одновременно с растворами ванкомицина, гентамицина, тобрамицина, нетилмицина. При назначении цефепима с перечисленными препаратами следует вводить каждый антибиотик отдельно.

Особые указания

При использовании цефепима может возникнуть псевдомембранозный колит. Поэтому важно иметь ввиду этот диагноз в случае возникновения диареи во время лечения препаратом. Лёгкие формы колита не требуют специального лечения, достаточно прекратить введение препарата; умеренные или тяжелые случаи могут потребовать специального лечения.

Возможна перекрестная гиперчувствительность у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллины.

При сочетанной тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию препарата в плазме (проводят коррекцию дозы в зависимости от клиренса креатинина).

При длительном лечении необходим регулярный контроль периферической крови, показателей функционального состояния печени и почек.

При смешанной аэробно-анаэробной инфекции до идентификации возбудителей целесообразна комбинация с лекарственными средствами, активными в отношении

анаэробов. Больным, у которых из удаленного очага инфекции происходит менингеальная диссеминация, имеются подозрения на менингит или диагноз менингита подтвержден, следует назначить альтернативный антибиотик с подтвержденной для данной ситуации клинической эффективностью.

Возможно обнаружение положительного теста Кумбса, ложноположительного теста на глюкозу в моче.

Форма выпуска

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

По 0,5 г или 1 г активного вещества во флаконы из бесцветного прозрачного стекла вместимостью 10 мл или 20 мл.

По 1,5 или 10 флаконов с инструкцией по применению в пачке картонной.

По 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробки картонные (для стационара).

Растворитель:

- «Вода для инъекций» в стеклянных ампулах по 5 мл;

или

- «Натрия хлорид растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 %» в стеклянных ампулах по 5 мл.

1 флакон с препаратом, 1 или 2 ампулы с растворителем в контурные ячейковые упаковки из плёнки поливинилхлоридной.

1 контурная ячейковая упаковка с инструкцией по применению и скарификатором ампульным в пачке из картона.

5 флаконов препарата в контурной ячейковой упаковке из плёнки поливинилхлоридной.

1, 2 контурные ячейковые упаковки с флаконами препарата и инструкцией по применению в пачке из картона.

1 контурная ячейковая упаковка с флаконами препарата, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами растворителя (по 5 ампул), инструкция по применению и скарификатор ампульный в пачке из картона.

При использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой скарификатор не вкладывают.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Общество с ограниченной ответственностью «Биоком Инвест» (ООО «Биоком Инвест»)

230025, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. К. Маркса, д. 3

Производитель/Организация, принимающая претензии

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия,

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Тел/факс: (3522) 48-16-89

e-mail: real@kurgansintez.ru

Интернет-сайт: www.kurgansintez.ru