ЛП-№(009019)-(РГ-RU) от 24.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кефсепим, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Кефсепим, 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим

Кефсепим, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

1 флакон содержит 0,5 г цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата)

Кефсепим, 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

1 флакон содержит 1,0 г цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Цефепим показан к применению при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых:

Инфекции вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;
- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей;
- гинекологические инфекции;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения;
- профилактика возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Препарат Цефепим показан к применению у детей при инфекционно-воспалительных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

заболеваниях, вызванных чувствительными к цефепиму микроорганизмами:

- пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения;
- бактериальный менингит.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Взрослые

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

Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней; при тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

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

Профилактика инфекций при проведении хирургических операций

За 60 минут до начала хирургической операции вводят 2 г препарата в/в в виде инфузии в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии пациенту вводят 500 мг метронидазола внутривенно. Раствор метронидазола готовят в соответствии с инструкцией по его применению. Вследствие фармацевтической несовместимости метронидазола и цефепима их не следует смешивать в одном сосуде. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек требуется корректировка дозировки цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

дозирования должен назначаться в зависимости от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При слабых или умеренных нарушениях функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек.

Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима в зависимости от клиренса креатинина представлены в таблице ниже.

Клиренс креатинина для мужчин рассчитывают, исходя из концентрации сывороточного креатинина по следующей формуле:

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

Клиренс креатинина для женщин рассчитывают по той же формуле, используя фактор 0,85.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 60	(Обычная доза, корректировки дозы не требуется)			
	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
< 10	0,25 г каждые 24ч	0,25 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе*	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч

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

При гемодиализе в течение 3 ч из организма удаляется приблизительно 68% введенной дозы препарата.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети

Режим дозирования для детей от 2-х месяцев с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек не отличается от режима дозирования для взрослых.

Доза для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых (2 г в/в, каждые 8 часов).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети от 2 месяцев с массой тела до 40 кг

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

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

Дети с нарушением функции почек

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице.

Клиренс креатинина вычисляют по следующим формулам:

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

или

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин/1,73}^2\text{)} = \frac{0{,}52 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} - 3{,}6$$

Способ применения

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.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефепиму, цефалоспориновым, пенициллиновым и другим бета-лактамным антибиотикам, аргинину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 2 месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колит), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Особые указания

Гиперчувствительность

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у больного аллергических реакций на цефепим, другие цефалоспориновые антибиотики, пенициллины и другие бета-лактамные антибиотики, а также других форм аллергии. При применении всех видов бета-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 003)

лактамных антибиотиков отмечались случаи развития тяжелых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом.

При развитии аллергической реакции следует прекратить лечение препаратом и предпринять соответствующие меры. При развитии тяжелой аллергической реакции (например, анафилактической реакции) непосредственно во время введения препарата может потребоваться применение эпинефрина и другой поддерживающей терапии.

Нейротоксичность

Во время пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные реакции, в том числе угрожающие жизни или приводящие к летальному исходу: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус. Большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которым не проводилась коррекция дозы. Тем не менее, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности. В большинстве случаев симптомы нейротоксично-сти 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.

При наличии факторов, могущих вызвать нарушение функции почек, требуется коррекция дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При легких или средней степени тяжести нарушениях функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек. Риск развития токсических реакций особенно увеличивается у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия возможно возникновение диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDAD - Clostridium difficile-associated diarrhea), которая может протекать как в легкой форме, так и в тяжелой, вплоть до летального исхода.

При возникновении диареи во время лечения препаратом необходимо подтвердить диагноз CDAD. Следует тщательно наблюдать за больным на предмет развития CDAD, поскольку регистрировались случаи ее возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибиотиков. При подозрении или подтверждении CDAD необходимо прекратить применение антибиотиков, кроме тех, которые назначены для подавления

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Clostridium difficile. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости микроорганизмов-возбудителей. Устойчивость микроорганизмов может изменяться с течением времени и географического положения. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму следует провести соответствующие тесты. Цефепим может применяться в виде монотерапии даже до идентификации микроорганизма-возбудителя, так как он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При риске смешанной аэробно/анаэробной инфекции (особенно, когда могут присутствовать нечувствительные к цефепиму микроорганизмы) лечение препаратом 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.

Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом цефепим может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

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

Антибиотики группы цефалоспориновов могут быть причиной ложноположительной реакции на глюкозу в моче в тестах, основанных на восстановлении ионов меди (с растворами Бенедикта или Фелинга или с таблетками Клинитест), но не в ферментных тестах (с глюкозоксидазой). В связи с этим для определения глюкозы в моче рекомендуется применять ферментные тесты с глюкозоксидазой.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении цефепима с аминогликозидами повышен риск развития ототоксического и нефротоксического действия. Поэтому при применении этой комбинации необходимо наблюдение за функцией почек и органа слуха.

При одновременном применении других цефалоспоринов с сильными диуретиками, такими как фуросемид, сообщалось об увеличении риска развития нефротоксического действия цефалоспоринов. Необходимо наблюдение за функцией почек при одновременном применении цефепима с сильными диуретиками.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и контролируемых клинических исследований у беременных женщин не проводилось. При беременности следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Цефепим обнаруживается в грудном молоке в очень низких концентрациях. В период грудного вскармливания следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Изучение влияния препарата на способность к концентрации внимания не проводилось, однако, учитывая возможность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться во время лечения от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести.

Инфекции и инвазии: нечасто – кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции; редко – кандидозы.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции; частота неизвестна – анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль; редко – судороги, парестезии, дисгезии, головокружение, изменение вкуса; частота неизвестна – пострегистрационный опыт*: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

* Несмотря на то, что большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали цефепим в дозах, выше рекомендованных, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности.

Нарушения со стороны сосудов: редко – вазодилатация; частота неизвестна – кровотечения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея; нечасто – тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит); редко – абдоминальные боли, запор; частота неизвестна – нарушения пищеварения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – высыпания на коже; нечасто – эритема, крапивница, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – почечная недостаточность, токсическая нефропатия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – генитальный зуд, вагинит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – флебит в месте введения, боль в месте введения; нечасто – повышение температуры и воспаление в месте введения; редко – озноб.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности аланинаминотрансферазы, 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; редко – ложноположительная проба Кумбса без гемолиза; частота неизвестна – апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 (800) 550–99–03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Симптоматическое, в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек, показан гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DE01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефепим является цефалоспориновым антибиотиком широкого спектра действия. Цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Цефепим подавляет синтез белков клеточной стенки бактерии, обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т.ч. большинства штаммов, резистентных к аминогликозидам и цефалоспориновым антибиотикам III поколения, таким как цефтазидим. Цефепим высоко устойчив к гидролизу большинства бета-лактамаз, имеет низкое сродство к бета-лактамазам и быстро проникает в клетки грамотрицательных бактерий. Доказано, что цефепим обладает очень высоким сродством к пенициллин-связывающему белку (ПСБ) типа 3, высоким сродством – к ПСБ типа 2 и умеренным сродством – к ПСБ типов 1а и 1б. Цефепим оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра бактерий.

Препарат 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 устой-чивостью к пенициллину – минимальная подавляющая концентрация (МПК) от 0,1 до 1 мкг/мл); другие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ)

бета-гемолитические *Staphylococcus* spp. (группы C, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D), *Staphylococcus* spp. группы Viridans.

Примечание: большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis* и стафилококки, резистентные к метициллину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter calcoaceticus (подштаммы *anitratus, lwofii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включая *Citrobacter diversus, Citrobacter freundii*; *Cam-pylobacter jejuni*; *Enterobacter* spp., включая *Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter sakazakii*; *Escherichia coli*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Hae-mophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella* spp., включая *Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ox-ytoca, Klebsiella ozaenae*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Neisseria meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (ранее известный как *Enterobacter agglomerans*); *Proteus* spp., вклю-чая *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*; *Providencia* spp., включая *Providencia rettgeri, Prov-idencia stuartii*; *Pseudomonas spp.*, включая *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas stutzer*; *Salmonella* spp.; Serratia, включая Serratia *marcescens*, Serratia *lique-faciens*; *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

Примечание: Цефепим неактивен в отношении некоторых штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*.

Анаэробы:

Bacteroides spp., *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostrep-tococcus* spp.; *Prevotella melaninogenica* (известный как *Bacteroides melaninogenicus*); *Veillonella* spp.

Примечание: Цефепим неактивен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средние концентрации цефепима в плазме крови взрослых здоровых мужчин в различные сроки после однократного внутривенного введения в течение 30 мин до 12 ч и максимальная концентрация (C_{max}) приведены ниже в таблице.

Средние концентрации цефепима в плазме (мкг/мл) после внутривенного введения

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	C_{max}, мкг/мл
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2	39,1 ± 3,5
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	81,7 ± 5,1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 000)

2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	163,9 ± 25,3

После внутримышечного введения цефепим всасывается полностью.

C_{max} и время достижения максимальной концентрации (T_{max}) после однократного внутримышечного введения приведены ниже в таблице.

Средние концентрации цефепима в плазме (мкг/мл) после внутримышечного введения

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	C_{max}, мкг/мл	T_{max},ч
500 мг в/в	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	13,9 ± 3,4	1,4 ± 0,9
1 г в/в	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	29,6 ± 4,4	1,6 ± 0,4
2 г в/в	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	57,5 ± 9,5	1,5 ± 0,4

Распределение

Терапевтические концентрации цефепима обнаруживаются в следующих жидкостях и тканях: моче, желчи, перитонеальной, буллезной жидкости, слизистой оболочке бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре. Связывание цефепима с белками сыворотки крови составляет в среднем 16,4% и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

Биотрансформация

Цефепим метаболизируется в N-метилпирролидин, который быстро превращается в оксид N-метилпирролидина.

Элиминация

Цефепим выводится преимущественно почками, путем клубочковой фильтрации (почечный клиренс составляет в среднем 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85 % от введенной дозы неизменного цефепима, менее 1 % N-метилпирролидина, около 6,8 % оксида N-метилпирролидина и около 2,5 % эпимера цефепима. После введения доз от 250 мг до 2 г период полувыведения (T1/2) цефепима из организма составляет в среднем около 2 ч. Общий клиренс составляет в среднем 120 мл/мин. При внутривенном введении препарата здоровым добровольцам в дозе 2 г каждые 8 ч в течение 9 дней кумуляции препарата не наблюдалось.

Почечная недостаточность

Период полувыведения (T1/2) из организма при почечной недостаточности увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом и клиренсом креатинина. При тяжелых нарушениях функции почек, требующих проведения сеансов диализа, T1/2 составляет в среднем 13 ч при гемодиализе и 19 ч при непрерывном перитонеальном диализе. При нарушенной функции почек требуется корректировка дозы.

Печеночная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(РЕГЛАМЕНТНАЯ ПРОЦЕДУРА)

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

Дети

Фармакокинетика цефепима исследовалась у детей в возрасте от 2 мес. 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. T1/2 из организма составлял в среднем 1,7 ч. Выведение цефепима в неизмененном 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 (C_{max}) 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 концентрации цефепима в плазме крови составляли в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82 %.

Концентрация препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей с бактериальным менингитом

Время, после введения, ч	Концентрация в плазме, мкг/мл*	Концентрация в СМЖ, мкг/мл*	Отношение концентраций в СМЖ / плазма крови*
0,5	67,1 ± 51,2	5,7 ± 0,14	0,12 ± 0,14
1	44,1 ± 7,8	4,3 ± 1,5	0,10 ± 0,04
2	23,9 ± 12,9	3,6 ± 2,0	0,17 ± 0,09
4	11,7 ± 15,7	4,2 ± 1,1	0,87 ± 0,56
8	4,9 ± 5,9	3,3 ± 2,8	1,02 ± 0,64

* возраст пациентов: 3,1 месяца - 12 лет, средний возраст: 3 года. Доза препарата 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении в течение от 5 до 20 минут каждые 8 часов.

Концентрации в плазме и СМЖ определилась в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.2. Несовместимость

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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 г или 1,0 г препарата (в пересчете на цефепим) во флакон из прозрачного стекла (USP тип I), укупоренный резиновой пробкой (хлорбутиловой или бромбутиловой), обжатой алюминиевым колпачком, закрытый сверху защитной пластмассовой крышечкой или без крышечки.

Растворитель: Вода для инъекций, по 5,0 или 10,0 мл в ампулу бесцветного нейтрального стекла гидролитического класса I или из полиэтилена низкой плотности с линией разлома.

Дозировка 0,5 г: по 1 флакону с препаратом и 1 ампуле растворителя 5,0 мл или 10,0 мл или без растворителя на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Дозировка 1 г: по 1 флакону с препаратом и 1 ампуле растворителя 10,0 мл или 2 ампулы растворителя по 5,0 мл, или без растворителя на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Для стационаров:

Дозировка 0,5 г: по 10, 25, 48 или 100 флаконов без растворителя или вместе с 10, 25, 48 или 100 ампулами растворителя по 5,0 мл или 10,0 мл на пластиковый поддон или без поддона с равным количеством инструкций по применению в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

Дозировка 1 г: по 10, 25, 48 или 100 флаконов без растворителя или вместе с 10, 25, 48 или 100 ампулами растворителя по 10,0 мл, или 20, 50, 96 или 200 ампулами растворителя по 5,0 мл на пластиковый поддон или без поддона с равным количеством инструкций по применению в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление инъекционных растворов

Внутривенное введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми и угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Препарат растворяют в 5 или 10 мл стерильной воды для инъекций, 5% растворе декстрозы и 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, как указано в приведенной ниже таблице, и вводят в течение 3-5 мин либо непосредственно в вену, либо в систему для внутривенного введения, через которую в организм пациента поступает совместимый раствор для внутривенного введения.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Приготовленный раствор (см. выше) переносят в инфузионный сосуд с другими совместимыми растворами для внутривенных инфузий (см. ниже) и вводят в течение не менее 30 мин.

Внутривенное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
0,5 г /флакон	5	5,7	90
1 г /флакон	10	11,4	90

Растворы препарата с концентрацией 1-40 мг/мл совместимы со следующими парентеральными растворами: раствор 5% декстрозы и 0,9% натрия хлорида для инъекций; раствор Рингера лактат.

Внутримышечное введение: доза до 1 г (объем < 3,1 мл) может быть введена в виде однократной инъекции. Максимальную дозу (2 г / 6,2 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

Приготовление раствора для в/м введения

Препарат растворяют в стерильной воде для инъекций, 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом, 0,5% или 1% растворе лидокаина, как указано ниже в таблице.

Внутримышечное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
0,5 г/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3,0	4,4	230

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Хранение растворов для внутривенного и внутримышечного введения

Приготовленные растворы препарата для внутривенного и внутримышечного введения стабильны в течение 24 часов при комнатной температуре или в течение 7 дней при хранении в холодильнике (2-8 С).

Как и все растворы для парентерального введения, перед введением приготовленные растворы препарата следует проверить на отсутствие видимых механических включений. В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

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

При одновременном применении цефепима с аминогликозидами повышен риск развития ототоксического и нефротоксического действия. Поэтому при применении этой комбинации необходимо наблюдение за функцией почек и органа слуха.

При одновременном применении других цефалоспоринов с сильными диуретиками, такими как фуросемид сообщалось об увеличении риска развития нефротоксического действия цефалоспоринов. Необходимо наблюдение за функцией почек при одновременном применении цефепима с сильными диуретиками.

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

Данные по совместимости растворов цефепима и других лекарственных препаратов приведены в таблице ниже.

Концентрация цефепима	Название/концентрация другого препарата в смеси	Инфузионный раствор	Период стабильности	
			При комнатной температуре, на свету	Холодильник
40 мг/мл	Амикацин 6 мг/мл	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза	24 ч	7 суток
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	5% декстроза	8 ч	8 ч
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	5% декстроза	2 ч	8 ч
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	0,9% натрия хлорид	24 ч	48 ч
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	0,9% натрия хлорид	8 ч	48 ч
4 мг/мл	Ампициллин 40 мг/мл	0,9% натрия хлорид	8 ч	8 ч
4-40 мг/мл	Клиндамицин 0,25 – 6 мг/мл	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза	24 ч	7 суток
4 мг/мл	Гепарин 10-50 ЕД/мл	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза	24 ч	7 суток
4 мг/мл	Калия хлорид 10 – 40 мэкв/л	0,9% натрия хлорид или 5% декстроза	24 ч	7 суток
4 мг/мл	Теофиллин 0,8 мг/мл	5% декстроза	24 ч	7 суток

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2025 № 4146
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская область, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45, литера М, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская область, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45, литера М, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кефсепим доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.