ЛП-№(004460)-(РГ-RU) от 31.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефепим + Сульбактам, 0,25 г + 0,25 г, 0,5 г + 0,5 г, 1 г + 1 г, 2 г + 2 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефепим+[сульбактам].
Каждый флакон содержит 0,25 г цефепима* (в виде гидрохлорида моногидрата) и 0,25 г сульбактама (в виде натриевой соли).
Каждый флакон содержит 0,5 г цефепима* (в виде гидрохлорида моногидрата) и 0,5 г сульбактама (в виде натриевой соли).
Каждый флакон содержит 1 г цефепима* (в виде гидрохлорида моногидрата) и 1 г сульбактама (в виде натриевой соли).
Каждый флакон содержит 2 г цефепима* (в виде гидрохлорида моногидрата) и 2 г сульбактама (в виде натриевой соли).
*активная фармацевтическая субстанция Цефепима гидрохлорида моногидрата представляет собой стерильную смесь цефепима гидрохлорида моногидрата с L-аргинином.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).
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 + Сульбактам показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к цефепиму+[сульбактаму] 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;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения;
- профилактика инфекций при проведении хирургических операций.

Препарат Цефепим + Сульбактам показан к применению у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к цефепиму+[сульбактаму] микроорганизмами:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Режимы дозирования в зависимости от заболевания, массы тела и возраста пациента указаны в пересчете на цефепим!

Взрослые

Взрослые с нормальной функцией почек

Инфекции мочевых путей, легкой и средней тяжести:	500 мг – 1000 мг в/в или в/м	каждые 12 часов
Другие инфекции, легкой и средней тяжести:	1000 мг в/в или в/м	каждые 12 часов
Тяжелые инфекции*:	2000 мг в/в	каждые 12 часов

*Пациентам, получающим цефепим+[сульбактам] в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефепима.

Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет – 4000 мг.
Обычная продолжительность лечения составляет 7-10 дней; при тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.
В случае лечение фебрильной нейтропении обычная продолжительность терапии составляет 7 дней или до исчезновения нейтропении.

Профилактика инфекций при проведении хирургических операций

За 60 минут до начала хирургической операции вводят внутривенно в виде инфузии 4000 мг препарата (2000 мг цефепима), в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии пациенту вводят 500 мг метронидазола внутривенно. Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение цефепима+[сульбактама] в той же дозе с последующим введением метронидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек требуется корректировка дозы цефепима и сульбактама с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата почками. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При легкой или средней степенях тяжести нарушений функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек.

Рекомендуемые поддерживающие дозы в пересчете на цефепим в зависимости от клиренса креатинина (КК)

Клиренс креатинина для мужчин рассчитывают, исходя из концентрации сывороточного креатинина по 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, умножив полученное значение на 0,85.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 50	Обычная доза, корректировки дозы не требуется			
30 – 50	2000 мг каждые 12 ч	2000 мг каждые 24 ч	1000 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

10-29	2000 мг каждые 24 ч	1000 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
<10	1000 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе*	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч

* Для пациентов на гемодиализе рекомендуется следующее уменьшение дозы цефепима: 1000 мг в первый день лечения и затем по 500 мг каждые 24 часа в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, при наличии которой, доза препарата составляет 1000 мг каждые 24 часа. В дни диализа препарат следует вводить по окончании гемодиализа. 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 цефепима.

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах по цефепиму: 500 мг, 1000 мг или 2000 мг, в зависимости от тяжести инфекции, с интервалами между введениями – 48 часов.

У пациентов с КК 15-30 мл/мин максимальная суточная доза сульбактама составляет 2000 мг (по 1000 мг каждые 12 ч), а у пациентов с КК <15 мл/мин максимальная суточная доза сульбактама составляет 1000 мг (по 500 мг каждые 12 ч).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети с нарушениями функции почек

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

Дети

Доза препарата Цефепим + Сульбактам для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых: 2000 мг в/в в пересчете на цефепим, каждые 12 часов. Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

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

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 цефепима каждые 12 часов в течение 10 дней.

Пациентам с фебрильной нейтропенией, септицемией, бактериальным менингитом, получающим цефепим+[сульбактам] в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефепима.

Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Информацию о применении у детей с нарушениями функции почек см. выше в подразделе «Особые группы пациентов».

Препарат Цефепим + Сульбактам не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 2 месяцев в связи с риском, связанным с опасениями относительно безопасности и эффективности.

По показанию профилактика инфекций при проведении хирургических операций препарат Цефепим + Сульбактам у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат применяется внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м).

Внутривенное введение

Рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

Препарат можно вводить болюсно или в виде инфузии в течение не менее 30 минут. Для внутривенного болюсного введения приготовленный раствор препарата вводят в течение 3-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

5 минут. Для внутривенной инфузии приготовленный раствор препарата вводят в течение не менее 30 минут.

Внутримышечное введение

Доза до 1000 мг в пересчете на цефепим (объем растворителя до 3,0 мл) может быть введена как однократная инъекция. Максимальную дозу 2000 мг в пересчете на цефепим (объем растворителя до 6,0 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

При использовании в качестве растворителя раствора лидокаина следует учитывать противопоказания, указанные в его инструкции по медицинскому применению.

Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

Профилактика инфекций при проведении хирургических операций у взрослых

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.

Восстановленный раствор представляет собой раствор от желтого до оранжевого цвета.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспоринам, пенициллинам, другим бета-лактамным антибиотикам, аргинину, сульбактаму (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

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

Почечная недостаточность

При наличии факторов, способных вызвать нарушение функции почек, требуется коррекция дозы цефепима и сульбактама с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата почками. Режим дозирования зависит от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов (см. разделы 4.2 и 5.2). При легкой или средней степенях тяжести нарушения 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.

Как и при применении других представителей цефалоспоринов, в практике применения цефепима отмечались случаи развития у пациентов энцефалопатии (обычно обратимой) (спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонуса, судорог (в том числе бессудорожный эпилептический статус) и/или почечной недостаточности (см. раздел 4.8). Большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которым назначались дозы выше рекомендованных. Обычно симптомы нейротоксичности исчезали после прерывания и/или после проведения гемодиализа, однако иногда они заканчивались летальным исходом. У пациентов с нарушением функции почек или при наличии других факторов, которые могут приводить к замедлению выведения цефепима, следует скорректировать его дозу.

Цефепим+[сульбактам] следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Антибактериальная активность цефепима+[сульбактама]
При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости микроорганизмов-возбудителей. Уровень устойчивости микроорганизмов может изменяться со временем и различаться в отдельных географических регионах. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму+[сульбактаму] следует провести соответствующие тесты. Препарат 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+[сульбактаму] микроорганизмы) лечение препаратом в комбинации с другим 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 антибактериальных препаратов, лечение цефепимом+[сульбактамом] может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея
При применении практически всех антибактериальных препаратов 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 пациентом на предмет развития CDAD, поскольку регистрировались случаи её возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибактериальных препаратов. При подозрении или подтверждении диагноза, CDAD необходимо прекратить применение антибактериальных препаратов, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridium difficile*. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, в данной ситуации противопоказано.

Взаимодействие с серологическими тестами
Антибиотики группы цефалоспоринов 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.
Во время терапии цефалоспоринами возможно появление ложноположительной пробы Кумбса.
Цефепим+[сульбактам] следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колитом).

Вспомогательные вещества
Данный препарат содержит 23,5 мг (около 1 ммоль) натрия для дозировки 0,25 г +0,25 г; 47,1 мг (около 2 ммоль) натрия для дозировки 0,5 г + 0,5 г; 94,2 мг (около 4,1 ммоль) натрия для дозировки 1 г + 1 г; 188,5 мг (около 8,2 ммоль) натрия для дозировки 2 г + 2 г.
Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия
Совместное применение с бактериостатическими антибактериальными препаратами может снизить эффект бета-лактамного антибиотика.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 и сульбактам обнаруживаются в грудном молоке. В период грудного вскармливания следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

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

В период лечения необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, учитывая возможность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Инфекции и инвазии: кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции, кандидозы, вагинит.

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

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, судороги, парестезии, дисгевзии, головокружение.

Нарушения со стороны сосудов: вазодилатация, кровотечения.

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

Желудочно-кишечные нарушения: диарея, тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит), абдоминальные боли, запор, нарушения пищеварения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: высыпания на коже, крапивница, зуд, генитальный зуд.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: флебит в месте введения, боль в месте введения, повышение температуры и воспаление в месте введения, озноб, изменение вкуса.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени, повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, ложноположительная проба Кумбса без гемолиза.

Данные пострегистрационных наблюдений: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус. Несмотря на то, что большинство случаев были отмечены у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали цефепим в дозах, выше рекомендованных, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась и у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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, строение 1
Тел.: +7 800 550-99-03
Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы
Энцефалопатия (спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонические судороги, повышенная нервно-мышечная возбудимость.
Лечение
Гемодиализ (в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек), поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета- лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины четвертого поколения.
Код АТХ: J01DE

Механизм действия
Цефепим - антибактериальное средство из группы цефалоспоринов IV поколения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Мишенями действия цефепима являются пенициллин-связывающие белки (ПСБ), наибольшее сродство антибиотик проявляет к ПСБ3, несколько меньшее к ПСБ2 и умеренное сродство к ПСБ1a и ПСБ1b грамотрицательных бактерий. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, перекрестная устойчивость с антибиотиками других групп отсутствует. Сульбактам является необратимым ингибитором ряда широко распространенных бета-лактамаз, он не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseria spp.* и *Acinetobacter spp.*).

Способность сульбактама предотвращать разрушение пенициллинов и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов микроорганизмов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспоринами. Кроме того, сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому комбинация цефепим+[сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, чем применение только одного цефепима. Комбинация сульбактама и цефепима активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефепиму, а также ряда устойчивых микроорганизмов.

Фармакодинамические эффекты
Цефепим+[сульбактам] активен в отношении:
Грамположительных аэробов:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы); *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы); другие штаммы *Staphylococcus spp.,* включая *Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus; Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы с промежуточной 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*.
Примечание: *Enterococcus spp.* и стафилококки, резистентные к метициллину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

Грамотрицательных аэробов:
Acinetobacter calcoaceticus (подштаммы *anitratus, lwofii*); *Acinetobacter baumannii, Aeromonas hydrophila; Capnocytophaga spp.; Citrobacter spp.,* включая *Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Campylobacter jejuni; Enterobacter spp.,* включая *Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter sakazakii; Escherichia sakazakii, Escherichia coli; Gardnerella vaginalis; Haemophilus ducreyi; Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Haemophilus parainfluenzae; Hafnia alvei; Klebsiella spp.,* включая *Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella ozaenae; Legionella spp.; Morganella morganii; Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Neisseria gonorrhoeae* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *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 stutzer; Salmonella spp.; Serratia spp.,* включая *Serratia marcescens, Serratia liquefaciens; Shigella spp.; Yersinia enterocolitica.*
Примечание: цефепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia,* ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*.

Анаэробов:
Bacteroides spp.; Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp.; Prevotella melaninogenica (известный как *Bacteroides melaninogenicus*); *Veillonella spp.*
Примечание: цефепим неактивен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile.*

5.2. Фармакокинетические свойства
Абсорбция
Биодоступность цефепима составляет 100 %. Время достижения максимальной концентрации цефепима после внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения - к концу инфузии составляет 1-2 ч соответственно. Максимальная концентрация (C_{max}) при в/м введении в дозах 500 мг, 1000 мг и 2000 мг – 13.9, 29.6 и 57.5 мкг/мл соответственно; при в/в введении в дозах 500 мг, 1000 мг и 2000 мг – 39.1, 81.7 и 163.9 мкг/мл соответственно.
C_{max} сульбактама после внутривенного введения 1000 мг составила 236,8 мкг/мл. После внутримышечного введения 500 мг – 19 мкг/мл. Сульбактам хорошо распределяется в различных тканях и жидкостях, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку и др.
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 плазмы крови составляет в среднем 16,4 % и не зависит от концентрации цефепима в плазме крови.
Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 2000 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) цефепима из организма составляет в среднем около 2 часов. Общий клиренс составляет в среднем 120 мл/мин. При внутривенном ведении цефепима здоровым добровольцам в дозе 2000 мг каждые 8 часов в течение 9 дней кумуляции не наблюдалось.

Приблизительно 84 % дозы сульбактама выводится почками. $T_{1/2}$ сульбактама составляет в среднем около 1 ч.

Пациенты с нарушениями функции почек

$T_{1/2}$ цефепима при почечной недостаточности увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом и клиренсом креатинина. При тяжёлых нарушениях функции почек, требующих проведения сеансов диализа, период полувыведения составляет в среднем 13 часов при гемодиализе и 19 часов при непрерывном перитонеальном диализе.

При нарушении функции почек выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (до 9,7 ч). Гемодиализ вызывал значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама**.**

При нарушении функции почек требуется коррекция дозы препарата.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетика цефепима и сульбактама у пациентов с нарушенной функцией печени не изменяется. Коррекции дозы препарата для таких пациентов не требуется.

Пациенты старше 65 лет

После однократного внутривенного введения 1000 мг цефепима 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 коррекция дозы.

Фармакокинетику сульбактама изучали у пожилых людей с нарушением функции почек. По сравнению со здоровыми добровольцами у пожилых людей выявлено удлинение $T_{1/2}$, снижение клиренса и повышение объема распределения сульбактама.

Дети

Фармакокинетика цефепима исследовалась у детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократного введения дозы 50 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, а также после повторного введения цефепима (каждые 8-12 часов, в течение не менее 48 часов). После однократного внутривенного введения общий клиренс и объем распределения составляли 3,3 мл/мин/кг и 0,3 л/кг, соответственно. Период полувыведения из организма составлял в среднем 1,7 часа. Выведение цефепима в неизмененном виде почками составило 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

После внутримышечного введения C_{max} цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляла в среднем 68 мкг/мл и достигалась в среднем за 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрации цефепима в плазме крови составляла в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82 %.

Концентрации цефепима в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей с бактериальным менингитом

Время (часы) после введения	Концентрация в плазме (мкг/мл)**	Концентрация в СМЖ (мкг/мл)**	Отношение концентрации 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. Доза цефепима 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении в течение от 5 до 20 минут каждые 8 часов. Концентрации в плазме и СМЖ определялись в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики сульбактама по сравнению с таковыми у взрослых. Средний $T_{1/2}$ составляет от 0,91 до 1,42 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-Аргинин

6.2. Несовместимость

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

Раствор препарата фармацевтически несовместим с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина, нетилмицина, поэтому их нельзя смешивать. Однако, при одновременном применении препарата и указанных антибактериальных препаратов, каждый из них можно вводить отдельно.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

Приготовленный раствор

Восстановленный раствор хранить не более 24 ч при комнатной температуре или в течение 48 ч – в холодильнике.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить температуре не выше 30 ºС.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,25 г + 0,25 г, 0,5 г + 0,5 г, 1 г + 1 г или 2 г + 2 г препарата (смеси действующих веществ цефепим + [сульбактам]), во флакон бесцветного стекла гидролитического класса I (0,25 г + 0,25 г или 0,5 г + 0,5 г во флакон вместимостью 10 мл, по 0,5 г + 0,5 г во флакон вместимостью 20 мл, по 2 г + 2 г препарата во флакон вместимостью 30 мл), укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышечкой или без крышечки. На флакон наклеена этикетка. На алюминиевом колпачке допускается наличие надписи «Jodas».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Растворитель: вода для инъекций по 5,0 или 10,0 мл в ампулу бесцветного нейтрального стекла гидролитического класса I или из полиэтилена низкой плотности. На ампулу может быть наклеена этикетка.

Для дозировок 0,25 г + 0,25 г, 0,5 г + 0,5 г, 1 г + 1 г:

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле растворителя по 5,0 мл или по 10,0 мл, или без растворителя на пластиковый поддон или без него вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Для дозировки 2 г + 2 г:

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле растворителя по 10,0 мл или 2 ампулы растворителя по 5,0 мл, или без растворителя на пластиковый поддон или без него вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Для стационаров

Для дозировок 0,25 г + 0,25 г, 0,5 г + 0,5 г, 1 г +1 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 по 10,0 мл на пластиковые поддоны или без них с равным количеством листков-вкладышей в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

Для дозировки 2 г + 2 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 пластиковые поддоны или без них с равным количеством листков-вкладышей в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

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

Приготовление растворов препаратов

Для в/в болюсного введения препарат (2000 мг) растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида, 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 лактат, 5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида; максимальная концентрация 40 мг/мл) и вводят в течение не менее 30 минут.

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 % или 1 % растворе лидокаина гидрохлорида (2000 мг – 3,0 мл).

При использовании в качестве растворителя раствора лидокаина следует учитывать противопоказания, указанные в его инструкции по медицинскому применению.

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

Восстановленный раствор представляет собой раствор от светло-желтого до оранжевого цвета. Изменение цвета не влияет на активность препарата.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ (претензии потребителей направлять по адресу)

Российская Федерация
ООО «Джодас Экспоим»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1314
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, д. 45м, офис 4.
Тел.: +7 (499) 503-01-92
Адрес эл. почты: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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