

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Цефепим, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Цефепим, 2 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим.

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

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

Цефепим, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

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

Цефепим, 2 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 2,0 г цефепима (в виде гидрохлорида моногидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе растворителя 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

Порошок

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 желчных путей;
 - гинекологические инфекции;
 - септицемия;
 - фебрильная нейтропения.
- Профилактика возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.
- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами, у детей с 2-х месяцев:
 - 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 зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента.

Взрослые

Таблица 1. Взрослые и дети с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек

Инфекции мочевыводящих 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; тяжелые инфекции могут потребовать более продолжительного лечения.

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

Профилактика возможных инфекций при проведении хирургических операций

За 60 минут до начала хирургической операции вводится 2 г препарата внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии вводится 500 мг метронидазола внутривенно (в/в). Вследствие несовместимости метронидазола и цефепима их не следует вводить одновременно или смешивать. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть (см. раздел 6.6). Раствор метронидазола следует приготовить в соответствии с инструкцией по применению метронидазола. Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение в той же дозе препарата Цефепим с последующим введением метронидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушенной функцией почек требуется корректировка дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования должен назначаться в зависимости от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. У пациентов со слабым или умеренным нарушением функции почек исходная доза препарата должна быть такой же, как у пациентов с нормальной функцией почек.

Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима представлены в таблице 2 ниже.

Клиренс креатинина для мужчин можно рассчитать 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 можно рассчитать, умножив полученное значение на 0,85.

Таблица 2. Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
	(Обычная доза, корректировки дозы не требуется)			
> 60	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	0,5 г каждые 12 ч
30–60	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч
11–29	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч
≤ 10	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,25 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	0,5 г каждые 24 ч

*Для пациентов на гемодиализе рекомендуется уменьшение дозы препарата Цефепим: 1 г в первый день лечения и затем 0,5 г в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г каждые 24 часа. В дни диализа препарат Цефепим следует вводить по окончании диализа. По возможности препарат следует вводить в одно и то же время каждый день.

При гемодиализе за 3 часа удаляется из организма приблизительно 68 % введенной дозы препарата.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции 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.

Для детей доза не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых (2 г в/в каждые 8 часов). Опыт внутримышечного введения цефепима детям ограничен.

Дети от 2-х месяцев с массой тела до 40 кг

Обычная рекомендуемая доза при инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии 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 до 2-х месяцев

Противопоказано применение у детей до 2-х месяцев, так как безопасность и эффективность применения цефепима у детей в этом возрастном диапазоне на данный момент не установлена. Данные отсутствуют.

Дети с нарушением функции почек

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице 2.

Клиренс креатинина вычисляется 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 или внутримышечно (в/м).

Внутримышечное введение

Внутримышечно доза до 1 г (объем < 3,1 мл) может быть введена как однократная инъекция. Максимальную дозу (2 г/6,2 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

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-лактамам антибиотикам, L-аргинину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 2-х месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует назначать с осторожностью при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колит), почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Особые указания

При наличии факторов, способных вызвать нарушение функции почек, требуется корректировка дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит 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. Риск развития токсических реакций особенно увеличивается у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек.

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 (см. раздел 4.8).

Большинство случаев отмечалось 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 скорректировать дозу у пациентов с почечной недостаточностью.

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у пациента аллергических реакций на цефепим, другие цефалоспориновые антибиотики, пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики, а также других форм аллергии. При применении всех видов бета-лактамов антибиотиков отмечались случаи развития тяжелых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом.

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 глюкозооксидазой). В связи с этим для определения глюкозы в моче рекомендуется применять ферментные тесты с глюкозооксидазой.

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.

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.

Clostridioides difficile – ассоциированная диарея

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия возможно возникновение диареи, ассоциированной с *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides 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 ее возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибиотиков. При подозрении на CDAD или подтверждении данного диагноза необходимо прекратить применение антибиотиков, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridioides difficile*. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Содержание натрия

Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %, содержит менее 1 ммоль (17,7 мг) натрия на ампулу объемом 5 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %, содержит 35,4 мг натрия на 10 мл и 53,1 мг натрия на 20 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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-лактамовых антибиотиков.

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.

Фертильность

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

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 нежелательных реакций 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в таблице 3 по частоте в соответствии со следующей градацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции при применении цефепима

Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>			
	кандидоз слизистой оболочки полости рта	кандидозы	
	вагинальные инфекции	вагинит	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
высыпания на коже	эритема	анафилактические реакции	анафилактический шок
	крапивница		токсический эпидермальный некролиз
	зуд		<u>мультиформная эритема</u>
			синдром Стивенса-Джонсона
			ангионевротический отек
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
	головная боль	судороги	пострегистрационный опыт*: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома)
		парестезии	<u>миоклонус</u>
		дисгевзия	судороги и бессудорожный эпилептический статус
		головокружение	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
		вазодилатация	кровотечения
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
		одышка	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			

Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
диарея	тошнота	абдоминальные боли	нарушения пищеварения
	рвота	запор	
	колит (включая псевдомембранозный колит)	изменение вкуса	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
		генитальный зуд	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
			почечная недостаточность
			токсическая нефропатия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
флебит в месте введения	повышение температуры и воспаление в месте введения	озноб	
боль в месте введения			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина	повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки	ложноположительная проба Кумбса без гемолиза	апластическая анемия
анемия	тромбоцитопения		гемолитическая анемия
эозинофилия	лейкопения		агранулоцитоз
увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени	нейтропения		

* 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.

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Симптоматическая и поддерживающая терапия. В случае значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушением функции почек, показан гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DE01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Цефепим подавляет синтез белков клеточной стенки бактерий, обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе большинства штаммов, резистентных к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам третьего поколения, таким как цефтазидим. Цефепим высокоустойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, он 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 1a и 1b. Цефепим

оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра бактерий. 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 С, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D), *Streptococcus 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*, *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;

Gardnerella vaginalis;

Haemophilus ducreyi;

Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу);

Haemophilus parainfluenzae;

Hafnia alvei;

Klebsiella spp., включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*;

Legionella spp.;

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.

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

Анаэробы:

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

Средние концентрации цефепима в плазме крови взрослых здоровых мужчин в различные сроки после однократного внутривенного введения в течение 30 минут до 12 часов и максимальная концентрация ($C_{\max}$) приведены ниже в таблице 4.

Таблица 4. 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
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 5.

Таблица 5. 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} (мкг/мл)
500 мг в/м	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	13,9±3,4	1,4±0,9
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	29,6±4,4	1,6±0,4
2 г в/м	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 неизмененного цефепима, менее 1 % N-метилпирролидина, около 6,8 % оксида N-метилпирролидина и около 2,5 % эписмера цефепима.

После введения доз от 250 мг до 2 г период полувыведения цефепима из организма составляет в среднем около 2 часов. Общий клиренс составляет в среднем 120 мл/мин. При внутривенном введении препарата здоровым добровольцам в дозе 2 г каждые 8 часов в течение 9 дней кумуляции препарата не наблюдалось.

Почечная недостаточность

Период полувыведения 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, период полувыведения составляет в среднем 13 часов при гемодиализе и 19 часов 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 пациентов не требуется.

Пациенты пожилого возраста

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 препарата 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 препарата (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 неизменном 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 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 составляли в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82 %.

Таблица 6. Концентрации препарата 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 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 определялись в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
L-аргинин

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Вода для инъекций

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Натрия хлорид

Вода для инъекций

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 вышеуказанных препаратов каждый из них можно вводить отдельно.

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.

Хранение растворов для внутривенного и внутримышечного введения

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат

Не хранить при температуре выше 30 °C. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

Комплект с растворителем Вода для инъекций

Не хранить при температуре выше 30 °C. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).
Не замораживать.

Комплект с растворителем Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Не хранить при температуре выше 30 °C. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

Хранение препарата после разведения описано в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат

0,5 г или 1 г или 2 г действующего вещества во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств вместимостью 10 мл или во флаконы импортные, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1, 5, 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению укладывают в индивидуальную пачку из картона.

50 флаконов с приложением равного количества инструкций укладывают в коробку из картона (для стационаров).

Растворитель Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

Ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Растворитель Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

Ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Упаковка препарата в комплекте с раствором

В комплект входят:

- а) 1 флакон с препаратом по 0,5 г и 1 ампула с раствором на 5 мл или 1 флакон с препаратом по 1 г или 2 г и 2 ампулы с раствором на 5 мл;
- б) 5 флаконов с препаратом по 0,5 г и 5 ампул с раствором на 5 мл или 5 флаконов с препаратом по 1 г или 2 г и 10 ампул с раствором на 5 мл;
- в) 10 флаконов с препаратом по 0,5 г и 10 ампул с раствором на 5 мл или 10 флаконов с препаратом по 1 г или 2 г и 20 ампул с раствором на 5 мл.

Комплект укладывают в индивидуальную пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Приготовление раствора для внутривенного введения

Препарат растворяют в 5, 10 или 20 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 минут 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 минут.

Таблица 7. Приготовление раствора для внутривенной инфузии

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
2 г/флакон	10 или 20	12,8 или 22,8	160 или 90

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

Приготовление раствора для внутримышечного 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 8.

Таблица 8. Приготовление раствора для внутримышечного введения

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

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.

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

Таблица 9. Данные по совместимости и стабильности растворов цефепима и других лекарственных препаратов

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

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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