

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 7

ЛП-№007435-РГ-ВУ

УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 03.04.2025 № 1387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 7)**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

Международное непатентованное название: Cefepime.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим (в виде цефепима гидрохлорида и L-аргинина).

Один флакон содержит: цефепима –1 г (в виде цефепима гидрохлорида и L-аргинина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Взрослые

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами соответствующих микроорганизмов:

- пневмония (от умеренной до тяжелой), вызванная *Streptococcus pneumoniae*, включая случаи с одновременной бактериемией, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Enterobacter species*;

- эмпирическое лечение пациентов с фебрильной нейтропенией.

У пациентов с высоким риском тяжелой инфекции (включая пациентов с недавней трансплантацией костного мозга в анамнезе, с артериальной гипотензией на момент обращения, гематологическими злокачественными новообразованиями или с тяжелой или длительной нейтропенией) монотерапия противомикробными препаратами может быть нецелесообразной. Недостаточно данных, подтверждающих эффективность монотерапии цефепимом у таких пациентов;

- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит), вызванные *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, любой степени тяжести, а также легкие и умеренно тяжелые инфекции, вызванные *Proteus mirabilis*, включая случаи, связанные с одновременной бактериемией этими микроорганизмами;

- неосложнённые инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;

- осложнённые интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом), вызванные *Escherichia coli*, стрептококками группы *viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species* или *Bacteroides fragilis*.

Дети

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к цефепиму:

- бактериемия, связанная с одной из упомянутых инфекций, или предположительно связанная;
- тяжёлая пневмония;
- тяжёлые инфекции мочевыводящих путей;
- бактериальный менингит;

- эмпирическое лечение фебрильных эпизодов у пациентов с умеренной (нейтрофилы $< 1000/\text{мм}^3$) или тяжёлой (нейтрофилы $\leq 500/\text{мм}^3$) нейтропенией. У пациентов с высоким риском серьёзной инфекции (например, у пациентов с недавней трансплантацией костного мозга, низким начальным артериальным давлением, онкогематологическими заболеваниями или тяжёлой, или длительной нейтропенией) антимикробная монотерапия не применима. Имеющиеся данные по эффективности монотерапии цефепимом у таких пациентов недостаточны. Если необходимо, рекомендуется комбинированная терапия с антибиотиком из группы аминогликозидов или гликопептидов с учётом индивидуального профиля риска пациента. Чтобы уменьшить развитие лекарственноустойчивых бактерий и поддерживать эффективность Цефепима и других антибактериальных препаратов, лекарственный препарат следует использовать только для лечения инфекций, которые вызваны чувствительными бактериями. Когда информация о культуре и восприимчивости доступна, препарат следует использовать только для лечения инфекций, которые вызваны чувствительными бактериями. При отсутствии таких данных выбору эмпирической терапии могут способствовать эпидемиологические данные.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

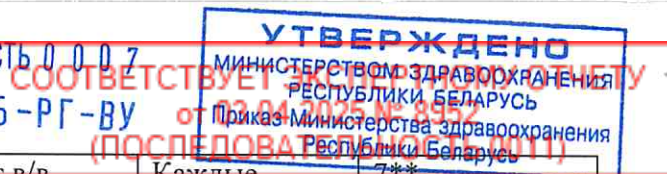
Дозы и способ введения препарата зависят от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции, функции почек и общего состояния пациента.

Рекомендации относительно дозирования лекарственного препарата приведены в таблице 1.

Таблица 1. Дозирование у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) более 50 мл/мин).

Локализация и тип инфекции	Доза	Частота	Продолжительность ² (дни)
<i>Взрослые и дети старше 12 лет (с массой тела более 40 кг)</i>			
Пневмония умеренной или тяжелой степени, вызванная <i>S. pneumoniae</i> *, <i>P. aeruginosa</i> ¹ , <i>K. pneumoniae</i> или <i>Enterobacter spp.</i>	1-2 г в/в	Каждые 12 часов	10

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 7
ЛП-№007435-РГ-ВУ



Эмпирическая терапия пациентов с фебрильной нейтропенией	2 г в/в	Каждые 8 часов	7**
Неосложненные или осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит	0,5-1 г в/в или в/м***	Каждые 12 часов	7-10
Тяжелые неосложненные или осложненные инфекции мочевых путей, в том числе пиелонефрит	2 г в/в	Каждые 12 часов	10
Инфекции кожи и ее структур, вызываемые S. aureus или S.pyogens.	2 г в/в	Каждые 12 часов	10
Осложненные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом)	2 г в/в	8-12 часов	7-10
<i>Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг):</i>			
<i>Возраст</i>	<i>Тяжелые инфекции:</i>	<i>Очень тяжелые инфекции: сепсис, бактериальный менингит, эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении.</i>	
	пневмония, осложненные инфекции мочевыводящих путей.		
2 месяца – 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг)	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов. <i>Серьезные инфекции:</i> 50 мг/кг массы тела каждые 8 часов.	50 мг/кг массы тела каждые 8 часов.	
Продолжительность:		10 дней	7-10 дней
От 1 до 2 месяцев	30 мг/кг массы тела каждые 12 часов. <i>Серьезные инфекции:</i> 30 мг/кг массы тела каждые 8 часов.	30 мг/кг массы тела каждые 8 часов.	
Продолжительность:		10 дней	7-10 дней

* В том числе случаи, связанные с одновременной бактериемией.

** Или до окончания нейтропении. У пациентов со снижением температуры, но нейтропенией более 7 дней, должна быть пересмотрена необходимость продолжения антибактериальной терапии.

*** Внутримышечный путь введения показан только для легкой и умеренной неосложненной или осложненной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *E. coli*.

¹ При лечении пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*: 2 г вводить в/в каждые 8 часов.

² Продолжительность лечения, как правило, составляет от 7 до 10 дней. Максимальная продолжительность в целом – не менее 7, но не более 14 дней. Продолжительность эмпирического лечения фебрильной нейтропении: от 7 дней до исчезновения нейтропении.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушенной функцией почек. Цефепим выводится почками путем клубочковой фильтрации, поэтому больным с нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин) дозу Цефепима необходимо откорректировать. У этих пациентов рекомендуемая начальная доза цефепима должна быть такой же, как у пациентов с КК более 50 мл/мин, за исключением пациентов, подвергающихся гемодиализу (таблица 2).

Таблица 2. Рекомендуемые дозы Цефепима для взрослых.

КК (мл/мин)	Интервал введения доз (часы)		
	24 часа	12 часов	8 часов
> 50		500-2000 мг	2000 мг
	Коррекция дозы не требуется		
30-50	500-2000 мг	500 мг	
11-29	500-1000 мг		
≤ 10	250-500 мг		
Гемодиализ *	1000 мг 1 доза, затем по 500 мг	500 мг	

* В день проведения диализа инъекцию лекарственного препарата необходимо выполнять после окончания процедуры диализа.

Если известна только концентрация креатинина в сыворотке крови, тогда КК можно определять по нижеуказанным формулам.

Мужчины: $\text{КК (мл/мин)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст})}{72 \times \text{креатинин плазмы крови (мг/дл)}}$

Женщины: $\text{КК (мл/мин)} = \text{показатель у мужчин} \times 0,85$.

При гемодиализе за 3 часа удаляется приблизительно 68 % дозы препарата. При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно применять в исходных рекомендованных дозах – 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом 48 часов.

Дети и подростки

Опыт применения у детей в возрасте до 1 месяца ограничен и основывается на расчете доз, исходя из опыта применения дозы 50 мг/кг массы тела, полученной на основании фармакокинетических данных у пациентов старше 1 месяца, что соответствует дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов для детей в возрасте от 1 до 2 месяцев. Дети этого возраста должны тщательно контролироваться во время введения препарата.

У детей с массой тела более 40 кг рекомендуется доза, как для взрослых (смотрите таблицу).

1). У детей старше 12 лет с массой тела менее 40 кг рекомендуется доза, как для детей с массой тела ≤ 40 кг. Максимальная доза у детей не должна превышать максимальную дозу для взрослых (2,0 г каждые 8 часов).

У детей при нарушении функции почек рекомендуются изменения режима дозирования, пропорциональные тем, которые применяются у взрослых, в соответствии с приведённой ниже таблицей 3.

Таблица 3.

Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг):			
Клиренс (мл/мин)	креатинина	Тяжёлые инфекции: пневмония, осложнённые инфекции мочевыводящих путей.	Очень тяжёлые инфекции: сепсис, бактериальный менингит, эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении.
> 50		50 мг/кг массы тела каждые 12 часов	50 мг/кг массы тела каждые 8 часов
		Регулировка дозы не требуется	
30 - 50		50 мг/кг массы тела каждые 24 часа	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов
11 - 29		25 мг/кг массы тела каждые 24 часа	50 мг/кг массы тела каждые 24 часа
≤ 10		12,5 мг/кг массы тела каждые 24 часа	25 мг/кг массы тела каждые 24 часа

Расчет показателей КК у детей

КК (мл/мин/1,73 м²) = 0,55 × рост (см): креатинин плазмы крови (мг/дл) или

КК (мл/мин/1,73 м²) = 0,52 × рост (см): креатинин плазмы крови (мг/дл) – 3,6.

Способ применения

После соответствующего восстановления Цефепим можно вводить путем прямой внутривенной инъекции в течение 3-5 минут или путем внутривенной инфузии в течение не менее 30 минут, или путем глубокой внутримышечной инъекции в большую мышечную массу. Сведения о несовместимости и инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением см. в разделах 6.2 и 6.6.

Восстановленный раствор лекарственного препарата может быть от светло-жёлтого до янтарно-жёлтого цвета.

Перед введением приготовленного раствора лекарственного препарата необходимо убедиться

ся, что раствор является прозрачным и не содержит нерастворенных частиц.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения, как правило, составляет от 7 до 10 дней. В целом цефепим рекомендуется применять не менее 7, но не более 14 дней.

При эмпирическом лечении фебрильной нейтропении продолжительность лечения обычно составляет до 7 дней или до окончания нейтропении.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефепиму или L-аргинину, а также к цефалоспориновым антибиотикам, пенициллинам или другим β -лактамным антибиотикам. Детский возраст до 1 месяца.

Из-за содержания L-аргинина этот препарат также противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к L-аргинину и ацидозом. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность в случаях гиперкалиемии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Перед началом лечения Цефепимом следует тщательно собрать анамнез с целью определения наличия у пациента реакции гиперчувствительности к Цефепиму или любому другому препарату группы цефалоспоринов, пенициллинов или β -лактамных антибиотиков. При наличии сомнений необходимо присутствие врача при первом введении для принятия неотложных мер в случае возникновения анафилактической реакции. При возникновении аллергических реакций необходимо прекратить введение препарата. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при необходимости введения цефепима пациентам с бронхиальной астмой или любыми аллергическими реакциями в анамнезе.

Пациенты с нарушениями функций почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) или другими факторами, которые влияют на функцию почек, доза цефепима должна быть скорректирована, чтобы компенсировать более медленный клиренс лекарственного препарата почками. Поскольку у пациентов с нарушениями функций почек или другими факторами, которые влияют на функции почек, при обычных дозах уровень цефепима в сыворотке может быть высоким и сохраняться длительно, у них поддерживающая доза должна быть уменьшена (см. разделы 4.2 и 5.1).

Нейротоксичность

Во время постмаркетинговых наблюдений были зарегистрированы серьезные побочные эффекты в виде обратимой энцефалопатии (расстройства сознания со спутанностью сознания, галлюцинациями, ступором и комой), афазия, миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус и/или почечная недостаточность. В большинстве случаев энцефалопатия

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007
ЛП-№007435-РГ-ВУ

УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
от 03.04.2015 г. № 1853
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

наблюдалась у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали дозы цефепима выше рекомендуемых. Обычно нейротоксические симптомы проходили после прекращения лечения цефепимом или после гемодиализа, но были случаи со смертельным исходом.

Если происходит нейротоксичность, связанная с терапией цефепимом, прекратите применение цефепима и примите соответствующие меры.

Следует тщательно контролировать функцию почек, если вместе с цефепимом применяются препараты с нефротоксическим потенциалом, такие как аминогликозиды и сильнодействующие диуретики.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Глюкоза в моче

Введение цефепима может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче при использовании некоторых методов, основанных на восстановлении меди (например, раствор Бенедикта, Фелинга, таблетки Clinitest), но не с помощью ферментативных тестов (глюкозооксидазных) на глюкозурию.

Тесты Кумбса

Сообщалось о положительных прямых тестах Кумбса во время лечения цефепимом. Если у пациента развивается гемолитическая анемия, следует отменить применение препарата и начать соответствующую терапию.

Положительный тест Кумбса может наблюдаться у новорожденных, матери которых ранее получали антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда.

У пациентов, получавших цефепим два раза в день, был описан положительный тест Кумбса без признаков гемолиза.

Протромбиновое время

Многие цефалоспорины, включая цефепим, вызывают снижение активности протромбина. В группу риска входят пациенты с почечной или печеночной недостаточностью или плохим нутритивным статусом, а также пациенты, получающие длительный курс антимикробной терапии. У пациентов группы риска следует контролировать протромбиновое время и по показаниям вводить экзогенный витамин К.

Антибиотик-ассоциированная диарея

В случае появления диареи на фоне лечения, следует учитывать возможность развития антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе псевдомембранозного колита, диагностика которого основывается на данных колоноскопии. Легкие формы колита не требуют назначения симптоматической терапии; умеренные или тяжелые случаи могут потребовать специального лечения. Антибиотик-ассоциированная диарея может наблюдаться в течение двух и более месяцев после применения антибактериальных препаратов. Если такой диагноз подозревается, следует прекратить терапию цефепимом и начать соответствующее лечение.

Длительное применение Цефепима может приводить к колонизации нечувствительной микрофлорой. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принять соответствующие меры.

Антибактериальная активность цефепима

Из-за относительно ограниченного спектра антибактериальной активности, цефепим не подходит для лечения некоторых видов инфекций, особенно когда возбудитель ещё не установлен и не определена чувствительность выявленных микроорганизмов к цефепиму. По крайней мере, должна быть очень высокая вероятность того, что цефепим подходит для лечения данной инфекции

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефепима при лечении неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекций кожи и мягких тканей, пневмонии, а также при эмпирическом лечении пациентов с нейтропенической лихорадкой была подтверждена в отношении детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет. Применение Цефепима в этих возрастных группах обосновано результатами адекватных и хорошо контролируемых исследований применения цефепима у взрослых и дополнительными данными касательно фармакокинетики и безопасности, полученными в ходе исследований с участием детей.

Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 1 месяца не изучена. Существует недостаточное количество клинических данных, подтверждающих целесообразность применения Цефепима у детей в возрасте до 1 месяца или для лечения тяжелых инфекций у детей в случаях, где подозреваемым или установленным возбудителем является *Haemophilus influenzae* типа b.

У пациентов с менингитом, у которых инфекция распространяется из удаленного очага, или у пациентов с подозреваемым или диагностированным менингитом, должен применяться альтернативный препарат с доказанной клинической эффективностью.

Применение у пациентов пожилого возраста

В ходе клинических исследований Цефепим применяли у более 6400 взрослых пациентов (35 % старше 65 лет, и 16 % 75 лет и старше). При применении обычной рекомендуемой дозы для взрослых клиническая эффективность и безопасность препарата были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, не относящихся к пожилому и старческому возрасту.

Серьезные нежелательные явления наблюдались у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью, у которых коррекция доз цефепима не осуществлялась, в том числе сообщалось об опасных для жизни или смертельных случаях, включая: энцефалопатию, миоклонус и судороги.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 7

ЛП-№007435-РГ-ВУ

УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
от 03.04.2015 г. № 0011/15
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Препарат, как известно, выводится, главным образом, почками, и риск возникновения токсических реакций может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. В силу того, что у пациентов пожилого возраста ухудшение почечной функции более вероятно, чем у пациентов других групп, следует обратить особое внимание на выбор дозы. Также должен осуществляться постоянный контроль функции почек.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Сопутствующее лечение бактериостатическими антибиотиками может нарушать действие бета-лактамовых антибиотиков.

Взаимодействие с лабораторными тестами

Сообщалось о ложноположительных результатах теста Кумбса (при отсутствии гемолиза) у пациентов, получавших цефепим.

Введение цефепима при использовании определенных лабораторных методов может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче (см. раздел 4.4). Рекомендуется заменять тесты на глюкозу, основанные на ферментативных глюкозооксидазных реакциях.

Аминогликозиды

Если одновременно с Цефепимом должны вводиться аминогликозиды, рекомендуется мониторинг функций почек в связи с высоким потенциалом нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибактериальных препаратов.

Диуретики

Сообщалось о нефротоксичности при одновременном применении других цефалоспоринов с сильнодействующими диуретиками, такими как фуросемид. Рекомендуется мониторинг функций почек при одновременном применении цефепима с сильнодействующими диуретиками.

4.6. Беременность, лактация и фертильность

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении цефепима беременными женщинами. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия, связанного с репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3). Цефепим проникает через плаценту. Из-за недостаточного клинического опыта препарат Цефепим следует применять только после тщательного анализа соотношения риск/польза, особенно в первые 3 месяца беременности.

Кормление грудью

Поскольку цефепим выделяется с грудным молоком, препарат Цефепим следует применять в период грудного вскармливания только после тщательного анализа соотношения риск/польза, принимая во внимание потенциальное неблагоприятное воздействие на ребенка

(необходимо учитывать воздействие на кишечную микрофлору с возможной дрожжевой колонизацией и сенсibilизацией к цефалоспори́нам).

Фертильность

Нет данных о влиянии цефепима на фертильность человека. Исследования репродуктивной функции животных не показали влияния на фертильность.

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

Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Следует иметь в виду потенциальные побочные эффекты, такие как нарушение сознания, головокружение, спутанность сознания или галлюцинации, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность и не управлять транспортом или другими сложными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Описанная ниже частота возникновения нежелательных реакций соответствует шкале: 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.

Инфекции и инвазии

Нечасто: оральный кандидоз.

Редко: неспецифический кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: положительная реакция Кумбса.

Часто: анемия.

Редко: эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, снижение гематокрита, панцитопения, пролонгация протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, кровотечения.

Частота неизвестна: апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические реакции, зуд, крапивница и лихорадка.

Частота неизвестна: анафилактический шок, ангионевротический отёк.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Редко: судороги, парестезия, изменение вкуса, головокружение.

Частота неизвестна: кома, ступор, энцефалопатия, нарушение сознания, миоклонус.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: тиннитус (звон в ушах).

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: одышка.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: вазодилатация.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея.

Нечасто: тошнота, рвота, стоматит.

Очень редко: боль в животе, колит, псевдомембранозный колит, запор, диспепсия, язвы в полости рта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: умеренное и преходящее повышение активности трансаминаз (АсТ, АлТ), увеличение билирубина в сыворотке крови, нарушения функций печени, включая холестаза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь.

Нечасто: эритема, крапивница, кожный зуд.

Редко: отек, аллергические реакции, эритема.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, эритема многоформная.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Очень редко: боль в суставах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: увеличение мочевины, креатинина в сыворотке крови, токсическая нефропатия, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

Очень редко: вагинит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

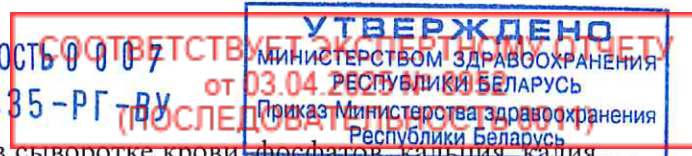
Нечасто: раздражение в месте введения, флебит и тромбофлебит, боль и воспаление в месте инъекции.

Редко: озноб.

Лабораторные и инструментальные данные

Редко: ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 7
ЛП-№007435-РГ-ВУ



Очень редко: увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови, фосфатов, кальция, калия, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, 23-47-32, 23-20-91

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05, Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42

Электронная почта: admin@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Кыргызстан

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы.

Проявляются в случаях существенного превышения рекомендуемых доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек. Симптомы передозировки включают энцефалопатию (нарушения сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кому), миоклонус, судороги, нервно-мышечную возбудимость и неконвульсивный эпилептический статус.

Лечение. Необходимо прекратить введение препарата, провести симптоматическую терапию. Применение гемодиализа ускоряет удаление Цефепима из организма; перитонеальный диализ малоэффективен. Тяжелые аллергические реакции немедленного типа требуют применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Другие антибактериальные препараты. Цефалоспорины четвертого поколения.

Код АТХ: J01DE01.

Механизм действия

Механизм действия цефепима основан на нарушении синтеза бактериальной клеточной стенки (в фазе роста) путём ингибирования пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), например, транспептидазы. Это приводит к бактерицидному эффекту.

Активен в отношении грамположительных аэробов:

Staphylococcus aureus и *Staphylococcus epidermidis* (только метициллиночувствительные штаммы)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes (группа А)

Streptococcus agalactiae (группа В)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus viridans

Грамотрицательных аэробов

Enterobacter spp. (в т.ч. *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans* и *Enterobacter sakazakii*)

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Acinetobacter calcoaceticus подгруппа *Iwoffii*

Acinetobacter pittii

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу)

Hafnia alvei

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы)

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens

Serratia liquifaciens.

Виды микроорганизмов, которые могут приобретать устойчивость**Аэробные грамположительные микроорганизмы**

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Klebsiella pneumonia[%]

Pseudomonas aeruginosa

Устойчивые виды**Аэробные грамположительные микроорганизмы**

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (метициллин-резистентный)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Другие микроорганизмы

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Примечания:

*— в амбулаторной практике уровень резистентности составляет <10%;

+ - по меньшей мере, в одной области, уровень резистентности составляет более 50%;

% - все штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, устойчивы.

Большинство изолятов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis* и устойчивых к метициллину стафилококков, устойчивы к цефепиму. Цефепим неактивен против многих изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика цефепима линейная в диапазоне от 250 мг до 2 г. Кумуляции препарата у здоровых взрослых добровольцев мужского пола при применении средних терапевтических доз в течение 9 дней не наблюдалось.

Абсорбция

Средние концентрации цефепима в плазме у здоровых взрослых добровольцев мужского пола после однократной 30-минутной инфузии (в/в) цефепима 500 мг, 1 г и 2 г наблюдались в разное время (см. Таблицу 4).

После внутримышечного применения цефепим полностью абсорбируется. Средние концентрации цефепима в плазме в разное время после однократной внутримышечной инъекции приведены в Таблице 5. Фармакокинетика линейна в диапазоне от 500 мг до 2 г внутримышечно и остается неизменной вне зависимости от продолжительности лечения.

Таблица 4

Средние концентрации цефепима в плазме в мкг/мл и фармакокинетические параметры (± стандартное отклонение) после внутривенного введения			
Параметры	Цефепим (в мкг/мл) после внутривенного введения		
	500 мг	1000 мг	2000 мг
0,5 ч	38,2	78,7	163,1
1,0 ч	21,6	44,5	85,8

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 7
ЛП-№007435-РГ-ВУ

УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 03.04.2023 № 8532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

2,0 ч	11,6	24,3	44,8
4,2 ч	5,0	10,5	19,2
8,0 ч	1,4	2,4	3,9
12,0 ч	0,2	0,6	1,1
C _{max} , мкг/мл	39,1 (3,5)	81,7 (5,1)	163,9 (25,2)
AUC, ч·мкг/мл	70,8 (6,7)	148,5 (15,1)	284,8 (30,3)

Таблица 5

Средние концентрации цефепима в плазме в мкг/мл и фармакокинетические параметры (± стандартное отклонение) после внутримышечного введения			
Параметры	Цефепим (в мкг/мл) после внутримышечного введения		
	500 мг	1000 мг	2000 мг
0,5 ч	8,2	14,8	36,1
1,0 ч	12,5	25,9	49,9
2,0 ч	12,0	26,3	51,3
4,2 ч	6,9	16	31,5
8,0 ч	1,9	4,5	8,7
12,0 ч	0,7	1,4	2,3
C _{max} , мкг/мл	13,9 (3,4)	29,6 (4,4)	57,5 (9,5)
T _{max} , мкг/мл	1,4 (0,9)	1,6 (0,4)	1,5 (0,4)
AUC, ч·мкг/мл	60,0 (8,0)	137,0 (11,0)	262,0 (23,3)

Распределение

Объем распределения цефепима в равновесном состоянии составляет (18 ± 2) л. Связывание с белками сыворотки крови составляет около 20% и не зависит от концентрации цефепима в сыворотке крови. Цефепим выделяется с грудным молоком. Новорожденный на грудном вскармливании, потребляющий примерно 1000 мл грудного молока в день, может получить примерно 0,5 мг цефепима в день.

Цефепим проникает через воспаленный гематоэнцефалический барьер. В настоящее время клиническая значимость этих данных является неопределённой.

Биотрансформация и элиминация

Цефепим метаболизируется до N-метилпирролидина (NMP), который быстро преобразовывается в N-оксид (NMP-N-оксид). Примерно 85 % дозы выводится с мочой в неизменном виде. Менее 1% дозы – в виде N-метилпирролидина, 6,8 % - NMP-N-оксида и 2,5 % в виде эпимера цефепима. Выведение цефепима осуществляется путем почечной экскреции со средним (± SD) периодом полувыведения $(2 \pm 0,3)$ часа и общим клиренсом (120 ± 8) мл/мин у здоровых добровольцев. Поскольку почечная экскреция является основным способом вы-

ведения, у пациентов с нарушением функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, требуется коррекция дозы.

Дети

Фармакокинетика цефепима у детей в возрасте от 1 месяца до 11 лет: после применения разовой и многократной дозы каждые 8 часов и каждые 12 часов общий клиренс и объем распределения в равновесном состоянии составляли в среднем $(3,3 \pm 1)$ мл/мин/кг и $(0,3 \pm 0,1)$ л/кг, соответственно. Выведение с мочой в неизменном виде составило $(60,4 \pm 30,4)$ % от дозы, а средний почечный клиренс $(2 \pm 1,1)$ мл/мин/кг. Ни возраст, ни пол на общий клиренс и объем распределения с поправкой на массу тела не влияли. Кумуляции препарата не наблюдалось при применении 50 мг/кг каждые 12 часов, в то время как $C_{\max}$, AUC и $T_{\max}$ увеличились примерно на 15 % в равновесном состоянии после применения 50 мг на кг каждые 8 часов. Доза в 50 мг/кг внутривенно у детей сравнима с дозой в 2 г внутривенно у взрослых. Абсолютная биодоступность цефепима после применения дозы в 50 мг/кг внутримышечно составила $(82,3 \pm 15)$ % у восьми пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью: средний период полувыведения у пациентов, нуждающихся в гемодиализе, составил $(13,5 \pm 2,7)$ часов и у пациентов, нуждающихся в непрерывном перитонеальном диализе, (19 ± 2) часов. Общий клиренс цефепима снижался пропорционально клиренсу креатинина у пациентов с нарушенной функцией почек, что служит основанием для коррекции дозы в этой группе пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью: фармакокинетика цефепима не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью при применении разовой дозы в 1 г.

Пациенты пожилого возраста: фармакокинетика цефепима у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) мужского и женского пола, у которых средний (SD) клиренс креатинина был (74 ± 15) мл/мин характеризуется снижением общего клиренса цефепима в зависимости от клиренса креатинина. Таким образом, доза цефепима у пациентов пожилого возраста должна быть скорректирована по мере необходимости, если клиренс креатинина составляет 50 мл/мин или менее.

5.3 Доклинические данные по безопасности

В репродуктивных исследованиях на мышах, крысах и кроликах не было обнаружено прямого или опосредованного влияния на развитие плода. Отсутствуют достаточные доклинические исследования влияния цефепима на фертильность и развитие плода, роды и постнатальное развитие. Поэтому препарат рекомендуется применять при беременности только в случае крайней необходимости, и если терапевтическая польза превышает потенциальный риск.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательное вещество – L-аргинин.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6. Имеются литературные данные о физико-химической несовместимости растворов цефепима с растворами ампициллина (если концентрация ампициллина превышает 40 мг/мл), метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина, нетилмицина сульфата и аминофиллина. Если же эти лекарственные препараты назначаются одновременно с цефепимом, их следует вводить по отдельности.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Срок годности: 2 года.

В связи с тем, что существует вероятность микробной контаминации готового раствора, рекомендуется вводить свежеприготовленный раствор. Восстановленные и разведенные растворы хранению не подлежат.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света при температуре не выше 25°C. Условия хранения после приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 г лекарственного препарата во флаконы из стекла.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№1).

10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с картонным вкладышем (№10).

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

Приготовление раствора для внутривенного введения.

Цефепим восстанавливают одним из следующих растворителей: вода для инъекций; натрия хлорид 0,9 %; 5 % раствор глюкозы в количествах, указанных в таблице 5.

Восстановленный раствор разбавляют одним из следующих совместимых инфузионных растворов для внутривенного введения: натрия хлорид 0,9 %; 5 % и 10% раствор глюкозы; раствор Рингера-лактата.

Приготовление раствора для внутримышечного введения.

Цефепим восстанавливают одним из следующих растворителей: вода для инъекций; натрия хлорид 0,9 %; 5 % раствор глюкозы в количествах, указанных в таблице 5.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007
ЛП-№007435-Р-ВУ

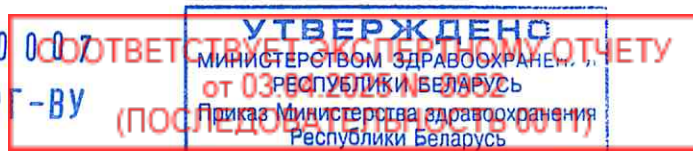


Таблица 5

Путь введения	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация Цефепима (мг/мл)
Внутривенное введение: 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутримышечное введение: 1 г/флакон	3	4,4	230

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, 222518, ул. Чапаева, 64, тел.+375(177)735612, 744280, e-mail: market@borimed.com

Претензии потребителей направлять держателю регистрационного удостоверения.

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации

Республика Беларусь – 02.11.2007.

10. Дата пересмотра текста