

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефепим.

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

1 флакон содержит 0,5 г цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата 0,6 г)

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

1 флакон содержит 1,0 г цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата 1,2 г)

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

1 флакон содержит 2,0 г цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата 2,4 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок белого цвета с желтоватым оттенком.

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

Взрослые

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

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

Инфекции мочевых путей легкой и средней тяжести	500 мг - 1 г в/в или в/м	Каждые 12 часов
Другие инфекции легкой и средней тяжести	1 г в/в или в/м	Каждые 12 часов
Тяжелые инфекции	2 г в/в	Каждые 12 часов
Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции	2 г в/в	Каждые 8 часов

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

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

Профилактика инфекций при проведении хирургических операций

За 60 минут до начала хирургической операции вводят 2 г препарата Цефотакс внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии пациенту вводят 500 мг метронидазола внутривенно. Раствор метронидазола готовят в соответствии с инструкцией по его применению. Вследствие фармацевтической несовместимости метронидазола и цефепима их не следует смешивать в одном сосуде. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть. Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение цефепима в той же дозе с последующим введением метронидазола.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При легких или средней тяжести нарушениях функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек.

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

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

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

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 60	(обычная доза, корректировка дозы не требуется)			
	500 мг каждые 12 часов	1 г каждые 12 часов	2 г каждые 12 часов	2 г каждые 8 часов

30-60	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	2 г каждые 24 часа	2 г каждые 12 часов
11-29	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа	2 г каждые 24 часа
≤ 10	250 мг каждые 24 часа	250 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе*	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа

*Для пациентов на гемодиализе рекомендуется уменьшение дозы препарата: 1 г в первый день лечения, и затем по 500 мг в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г в день. В дни диализа препарат следует вводить по окончании диализа. По возможности препарат следует вводить в одно и то же время каждый день.

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

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалами 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. Доза для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых (2 г в/в, каждые 8 часов).

Дети от 2 месяцев с массой тела до 40 кг

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

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

Дети с нарушением функции почек

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы, или увеличение интервала между введениями, как указано в таблице выше «Взрослые и дети с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек».

Клиренс креатинина вычисляется по следующей формулам:

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

или

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

Способ применения

Внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м).

В/в введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока. В/в струйно вводят в течение 5 минут непосредственно в вену либо в систему для внутривенного введения, если пациент получает совместимый инфузионный раствор. Продолжительность в/в инфузии не менее 30 мин.

В/м вводят в область верхненаружного квадранта большой ягодичной мышцы или латеральной поверхности бедра путем глубокой инъекции.

Опыт в/м применения препарата у детей ограничен.

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, аргинину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 2 месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

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

бета-лактамовых антибиотиков отмечались случаи развития тяжелых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом.

В случае возникновения аллергической реакции (гиперчувствительности) на цефепим, лечение препаратом необходимо сразу же отменить и предпринять соответствующие меры. При развитии тяжелой аллергической реакции (например, анафилактической реакции) непосредственно во время введения препарата может потребоваться применение эпинефрина и другой поддерживающей терапии.

Нейротоксичность

Во время пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные реакции, в том числе угрожающие жизни или приводящие к летальному исходу: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус. Большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которым не проводилась коррекция дозы. Тем не менее, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась и 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 имеет связь с применением цефепима, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии цефепимом, или корректировать дозу у пациентов с почечной недостаточностью.

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

Clostridium difficile - ассоциированная диарея

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

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

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

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Аминогликозиды

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.

«Петлевые» диуретики

При одновременном применении 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.

Бактериостатические антибиотики

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и контролируемых клинических исследований по применению препарата Цефотокс у беременных женщин не проводилось. Применение при беременности допустимо только в случае, если предполагаемая польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

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

Нежелательные реакции перечислены ниже 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).

<i>Нежелательные явления</i>	<i>Частота</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>	
кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции	<i>Нечасто</i>
кандидозы, вагинит	<i>Редко</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
высыпания на коже	<i>Часто</i>
эритема, крапивница, зуд	<i>Нечасто</i>
анафилактические реакции	<i>Редко</i>
анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
головная боль	<i>Нечасто</i>
судороги, парестезии, дисгевзия, головокружение	<i>Редко</i>
* энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус	<i>Частота неизвестна (пострегистрационный опыт)</i>
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
вазодилатация	<i>Редко</i>
кровотечения	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
одышка	<i>Редко</i>
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
диарея	<i>Часто</i>
тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит)	<i>Нечасто</i>
абдоминальные боли, запор, изменение вкуса	<i>Редко</i>
нарушения пищеварения	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
генитальный зуд	<i>Редко</i>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
почечная недостаточность, токсическая нефропатия	<i>Частота неизвестна</i>

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
флебит в месте введения, боль в месте введения	<i>Часто</i>
повышение температуры и воспаление в месте введения	<i>Нечасто</i>
озноб	<i>Редко</i>
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина; анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени	<i>Часто</i>
повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения	<i>Нечасто</i>
ложноположительная проба Кумбса без гемолиза	<i>Редко</i>
апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз	<i>Частота неизвестна</i>

* 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 (Росздравнадзор)

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

Телефоны: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки могут включать симптомы энцефалопатии (спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонические судороги, повышенную нервно-мышечную возбудимость, аллергические реакции (см. разделы 4.2; 4.4; 4.8).

Лечение

В случае передозировки препарата Цефотакс рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии, включающей мониторинг основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. В случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией 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. Препарат Цефотакс - цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия. 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 высоко устойчив 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 C, 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 (подштамм *aniratus 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-лактамазы);

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.

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	$39,1 \pm 3,5$
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	$81,7 \pm 5,1$
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	$163,9 \pm 25,3$

После внутримышечного введения цефепим всасывается полностью.

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

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

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	$C_{\max}$ (МКГ/МЛ)	$T_{\max}$
500 мг в/м	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	$13,9 \pm 3,4$	$1,4 \pm 0,9$
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	$29,6 \pm 4,4$	$1,6 \pm 0,4$
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	$57,5 \pm 9,5$	$1,5 \pm 0,4$

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 цефепима здоровым добровольцам в дозе 2 г каждые 8 часов в течение 9 дней кумуляции препарата не наблюдалось.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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 нарушении функции почек требуется коррекция дозы препарата Цефемакс.

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

После однократного внутривенного введения 1 г 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 цефепима.

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 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 %.

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 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 месяцев - 12 лет, средний возраст - 3 года. 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 цефепимом.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, не выявили особой опасности для человека.

Исследования на крысах не выявили признаков нарушения фертильности. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов цефепима на плодородность самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

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

Аргинин (в качестве буферного компонента) - 0,3625 г

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

Аргинин (в качестве буферного компонента) - 0,725 г

Цефотакс, 2,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Аргинин (в качестве буферного компонента) - 1,450 г

6.2. Несовместимость

Цефепим нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам. Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе 6.6.

Цефепим фармацевтически несовместим с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата, нетилмицина сульфата, поэтому их нельзя смешивать. Однако при одновременном назначении цефепима и указанных антибиотиков каждый из них можно вводить отдельно. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Не вскрытый флакон: 3 года

Хранение растворов для инъекций

Приготовленные растворы препарата для внутривенного и внутримышечного введения стабильны в течение 24 часов при комнатной температуре или в течение 7 суток при хранении в холодильнике (2-8°C). В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г, 1 г, 2 г.

По 0,5 г, 1 г или 2 г в пересчете на цефепим, в бесцветный прозрачный стеклянный флакон, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком или алюминиевым колпачком с защитной крышкой. По 1 флакону в пачку картонную 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

Препарат Цефотокс порошок для приготовления раствора для инъекций, поставляется во флаконе, содержащем одну дозу сухого порошка, который необходимо разбавить, применяя асептическую технику, для получения раствора для внутримышечного и внутривенного введения.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Препарат растворяют в 5, 10 или 20 мл 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.

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
Внутривенное введение:			
500 мг/ 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: 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, 5 % или 10 % раствор декстрозы для инъекций, 1/6 М раствор натрия лактата для инъекций, раствор 5 % декстрозы и 0,9 % натрия хлорида для инъекций, раствор Рингера лактат.

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

Концентрации цефепима	Название/концентрация другого препарата в смеси	Инфузионный раствор
40 мг/мл	Амикацин 6 мг/мл	0,9 % натрия хлорид или 5 % декстроза
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	5 % декстроза
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	5 % декстроза
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	0,9 % натрия хлорид
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	0,9 % натрия хлорид
4 мг/мл	Ампициллин 40 мг/мл	0,9 % натрия хлорид
4 - 40 мг/мл	Клиндамицин 0,25-6 мг/мл	0,9 % натрия хлорид или 5% декстроза
4 мг/мл	Гепарин 10-50 ЕД/мл	0,9 % натрия хлорид или 5% декстроза
4 мг/мл	Калия хлорид 10-40 мэкв/л	0,9 % натрия хлорид или 5% декстроза
4 мг/мл	Теofilлин 0,8 мг/мл	5 % декстроза

Приготовление раствора для внутримышечного введения

Препарат растворяют в 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.

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
Внутримышечное введение:			
500 мг/ 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.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА»

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

тел./факс: +7 (495) 785-51-30

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА»

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

тел./факс: +7 (495) 785-51-30

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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