

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим.

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

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 белого с желтоватым оттенком цвета.

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 желчевыводящих путей;
- гинекологические инфекции;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения.

Профилактика возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами, у детей:

- 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

Инфекции мочевых путей, легкой и средней тяжести	500 мг-1 г внутривенно (в/в) или внутримышечно (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. При лечении фебрильной нейтропении обычная продолжительность лечения составляет 7 дней или до исчезновения нейтропении.

Профилактика инфекции при хирургических операциях: за 60 минут до начала хирургической операции внутривенно инфузионно вводят 2 г препарата в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии вводят 0,5 г метронидазола внутривенно. Вследствие фармацевтической несовместимости растворы метронидазола и цефепима не следует смешивать в одном флаконе инфузионного раствора. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть. Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение цефепима в той же дозе с последующим введением метронидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек и тяжести инфекции. При слабых или умеренных нарушениях функции почек начальная доза цефепима не отличается от дозы у пациентов с нормальной функцией почек.

По известной концентрации креатинина в сыворотке крови вычисляют клиренс креатинина по формуле:

Для мужчин:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}}$$

Для женщин: используют ту же формулу, полученный результат умножают на 0,85.

Поддерживающие дозы цефепима в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 60	Обычная доза, в зависимости от тяжести инфекции, корректировки не требуется			
	0,5 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 8 ч
30-60	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч	2 г каждые 12 ч
11-29	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	2 г каждые 24 ч
< 11	0,25 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе рекомендуемые поддерживающие дозы - 0,5 г, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом между введениями - 48 ч.

Пациенты на гемодиализе - 1 г в первые сутки лечения, затем по 0,5 г каждые 24 ч при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г каждые 24 ч. В дни гемодиализа препарат следует вводить по окончании процедуры гемодиализа. По возможности, введение осуществляют каждый день в одно и то же время.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети

Режим дозирования для детей от 2 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

При инфекциях мочевыводящих путей, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония - по 50 мг/кг в/в или в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней; в случае тяжелых инфекций - каждые 8 ч.

При фебрильной нейтропении, септицемии, бактериальном менингите - по 50 мг/кг каждые 8 ч в течение 7-10 дней.

Дети с нарушениями функции почек

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

По известной концентрации креатинина в сыворотке крови вычисляют клиренс креатинина по формуле:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}}$$

или

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{0,52 \times \text{рост (см)}}{(\text{мл/мин/1,73 м}^2) \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}} - 3,6$$

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

Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колит).

Особые указания

Гиперчувствительность

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у пациента аллергических реакций на цефепим, другие цефалоспориновые антибиотики, пенициллины и другие бета-лактамы антибиотиков, а также других форм аллергии. При применении всех видов бета-лактамов антибиотиков отмечались случаи развития тяжелых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом. При развитии аллергической реакции следует прекратить лечение препаратом и предпринять соответствующие меры. При развитии тяжелой аллергической реакции (например, анафилактической реакции) непосредственно во время введения препарата может потребоваться применение эпинефрина и другой поддерживающей терапии.

Нейротоксичность

Во время пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные реакции, в том числе угрожающие жизни или приводящие к

летальному исходу: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус (см. раздел 4.8). Большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которым не проводилась коррекция дозы. Тем не менее, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности. В большинстве случаев симптомы 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 корректировать дозу у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушение функции почек

При наличии факторов, могущих вызвать нарушение функции почек, требуется коррекция дозы препарата Винцепим с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов (см. разделы 4.2 и 5.2). При легких или средней степени тяжести нарушениях функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек. Риск развития токсических реакций особенно увеличивается у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

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

При возникновении диареи во время лечения препаратом необходимо подтвердить диагноз CDAD. Следует тщательно наблюдать за пациентом 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

При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости микроорганизмов-возбудителей инфекций. Устойчивость микроорганизмов может изменяться с течением времени и географического положения. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму следует провести соответствующие тесты. Винцепим 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 Винцепим 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 цефепимом может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии

суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Винцепим у новорожденных и детей в возрасте до 2 месяцев на данный момент не установлены (см. раздел 4.3).

Влияние на результаты лабораторных тестов

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

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-лактамов антибиотиков.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные и строго контролируемые исследования у беременных женщин не проводились, поэтому препарат Винцепим следует применять во время беременности под наблюдением врача и только в случаях, если предполагаемая польза для матери превышает риск для плода.

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития побочных реакций используют следующие критерии: 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 ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения) и «частота неизвестна» (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Инфекции и инвазии	
Нечасто	кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции
Редко	кандидозы
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	анафилактические реакции
Частота неизвестна	анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек
Нарушения со стороны нервной системы	
Нечасто	головная боль
Редко	судороги, парестезии, дисгевзии, головокружение
Частота неизвестна	энцефалопатия ¹ (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус
Нарушения со стороны сосудов	
Редко	вазодилатация
Частота неизвестна	кровотечения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Редко	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	диарея
Нечасто	тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит)
Редко	абдоминальные боли, запор
Частота неизвестна	нарушения пищеварения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	высыпания на коже
Нечасто	эритема, крапивница, зуд
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	почечная недостаточность, токсическая нефропатия

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Частота неизвестна	генитальный зуд, вагинит
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	флебит в месте введения, боль в месте введения
Нечасто	повышение температуры и воспаление в месте введения
Редко	озноб
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбoplastинового времени
Нечасто	повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения
Редко	ложноположительная проба Кумбса без гемолиза
Частота неизвестна	апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз

¹ - 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, строение 1

Телефон «горячей линии» Росздравнадзора: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта:

для держателей регистрационных удостоверений и производителей лекарственных препаратов: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

для медицинских организаций: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: npr.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Симптоматическая и поддерживающая терапия. 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 для парентерального применения. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая резистентные к аминогликозидам и/или цефалоспорином III поколения, а также другим антибиотикам штаммы. Действует бактерицидно, нарушая завершающие этапы синтеза клеточной стенки бактерий (инактивирует фермент транспептидазу). Быстро проникает через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий; обладает высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам, или бактериальным транспептидазам. Высокоустойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз.

Спектр антибактериальной активности..

Препарат Винцепим 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*;

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*, *Cardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella spp.*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaena*; *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*;

анаэробы: *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Prevotella melaninogenica*, ранее известный как *Bacteroides melaninogenicus*; *Veillonella* spp.

Винцепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia* (грамотрицательные аэробы); в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile* (анаэробы).

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средние концентрации цефепима (мкг/мл) 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.

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.

Средние концентрации цефепима (мкг/мл) в плазме крови, C_{max} и время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) после однократного внутримышечного введения приведены ниже в таблице.

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	C_{max} (мкг/мл)	$T_{C_{max}}$ (ч)
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 жидкости, жидкости кожного волдыря, коже, подкожной клетчатке, слизистом секрете бронхов, легких, мокроте, предстательной железе, аппендиксе и стенке желчного пузыря. Проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) при воспалении мозговых оболочек. Связывание цефепима с белками сыворотки крови составляет в среднем 16,4 % и не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

Биотрансформация

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

Элиминация

Цефепим выводится преимущественно почками, путем клубочковой фильтрации (почечный клиренс составляет в среднем 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85 % от введенной дозы неизменного цефепима, менее 1 % N-метилпирролидина, около 6,8 % оксида N-метилпирролидина и около 2,5 % 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 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.

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 корректировка дозы.

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 препарата в спинномозговой жидкости 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 ч. Концентрации в плазме и СМЖ определялись в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аргинин.

6.2. Несовместимость

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)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Растворы препарата Винцепим, приготовленные с использованием воды для инъекций, 1 % раствора лидокаина, 5 % раствора декстрозы, 0,9 % раствора натрия хлорида, 0,9 % раствора натрия хлорида и 5 % раствора декстрозы, могут храниться в течение 24 ч в холодильнике при температуре (2-8) °С или в течение 12 ч при комнатной температуре (не выше 25 °С), без значительной потери активности.

С микробиологической точки зрения полученный раствор препарата следует использовать немедленно. Если не использовать немедленно, ответственность за продолжительность и условиями хранения перед использованием лежит на пользователе.

При хранении порошок и приготовленный раствор могут потемнеть, что не влияет на

активность и качество препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

2 г действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и инструкция по медицинскому применению в пачке картонной.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Приготовление раствора для внутривенной инъекции

2 г препарата растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций, 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида (объем полученного раствора 12,8 мл, приблизительная концентрация цефепима 160 мг/мл).

Полученный раствор вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену или трубку инфузионной системы, если пациент получает совместимые с цефепимом жидкости парентерально.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Приготовленный, как указано выше, раствор переносят во флакон, содержащий 50-100 мл совместимого раствора для инфузий. Вводят в/в капельно в течение 30 минут. Растворы препарата с концентрацией 1-40 мг/мл совместимы со следующими инфузионными растворами: 0,9 % раствор 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.

Концентрация раствора цефепима	Название/концентрация другого препарата в смеси	Инфузионный раствор
40 мг/мл	Амикацин 6 мг/мл	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	5 % раствор декстрозы
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	5 % раствор декстрозы
40 мг/мл	Ампициллин 1 мг/мл	0,9 % раствор натрия хлорида
40 мг/мл	Ампициллин 10 мг/мл	0,9 % раствор натрия хлорида
4 мг/мл	Ампициллин 40 мг/мл	0,9 % раствор натрия хлорида

4-40 мг/мл	Клиндамицин 0,25-6 мг/мл	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
4 мг/мл	Гепарин 10-50 ЕД/мл	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
4 мг/мл	Калия хлорид 10-40 мэкв/л	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
4 мг/мл	Теofilлин 0,8 мг/мл	5 % раствор декстрозы

Приготовление раствора для внутримышечного введения

2 г препарата растворяют в 6 мл стерильной воды для инъекций, 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, 0,5 % или 1 % раствора лидокаина, бактериостатической воды для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом (объем полученного раствора 8,8 мл, приблизительная концентрация цефепима 230 мг/мл). Вводят в 2 внутримышечные инъекции по 4,4 мл раствора, содержащих по 1 г цефепима, в разные участки тела с выраженным мышечным слоем (например, в обе ягодицы). Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного введения раствора в кровеносный сосуд. Поскольку введение препарата, как правило, безболезненно, в большинстве случаев нет необходимости использовать раствор лидокаина в качестве растворителя.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Перед введением приготовленные растворы препарата следует проверить на отсутствие видимых механических включений. В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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