

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

ПИМОЦЕВ-АГ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

ПИМОЦЕВ-АГ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

ПИМОЦЕВ-АГ, 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим.

ПИМОЦЕВ-АГ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 500 мг цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата).

ПИМОЦЕВ-АГ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 1000 мг цефепима (в виде цефепима гидрохлорида моногидрата).

ПИМОЦЕВ-АГ, 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 2000 мг цефепима (в виде цефепима 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 светло-желтого цвета.

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

Препарат ПИМОЦЕВ-АГ показан к применению при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых:

Инфекции, вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;
- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и

неосложненные;

- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей;
- гинекологические инфекции;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения.

- Профилактика возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Препарат ПИМОЦЕВ-АГ показан к применению у детей старше 2 месяцев при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к цефепиму микроорганизмами:

- 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 цефепима 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 2000 мг препарата 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек требуется корректировка 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 слабых или умеренных 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:

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

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 60	(обычная доза, корректировка дозы не требуется)			
	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	500 мг каждые 12 ч
30-60	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
11-29	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
≤11	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе*	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч

*Для пациентов на гемодиализе рекомендуется уменьшение дозы препарата: 1000 мг в первый день лечения и затем по 500 мг каждые 24 часа в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1000 мг каждые 24 часа. В дни диализа препарат следует вводить по окончании гемодиализа. По возможности препарат следует вводить в одно и то же время каждый день.

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

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

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети

Режим дозирования для детей старше 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). Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

Дети старше 2 месяцев с массой тела до 40 кг

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.

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

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

Дети с нарушениями функции почек

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

Клиренс креатинина вычисляется по следующим формулам:

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

или

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин/1,73}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин } \left(\frac{\text{мг}}{\text{дл}}\right)} - 3,6$$

Способ применения

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

Внутривенное 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-лактамов 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 ПИМОЦЕВ-АГ 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 ПИМОЦЕВ-АГ 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 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.

Бактериостатические антибиотики

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

В исследованиях на крысах не было выявлено признаков нарушения фертильности. Данные о влиянии на фертильность у людей при применении цефепима отсутствуют.

Беременность

Адекватных и контролируемых клинических исследований у беременных женщин не проводилось. При беременности следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

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

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

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести (Таблица 1).

Таблица 1. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных на фоне применения цефепима

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции

	Редко	Кандидозы
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Высыпания на коже
	Нечасто	Эритема, крапивница, зуд
	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, дисгевзия, головокружение
	Частота неизвестна	Пострегистрационный опыт*: энцефалопатия (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 стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Генитальный зуд
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, токсическая нефропатия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	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, изменение вкуса

Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности аламинотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатаз, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового 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

* 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<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

Симптоматическое, 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. Цефепим подавляет синтез белков клеточной стенки бактерии, 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, обладает малым сродством в отношении бета-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

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.

Препарат 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 A); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы B); *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), *Staphylococcus spp.* группы Viridans.

Примечание: большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метицилину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter calcoaceticus (подштаммы *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter* spp., включая *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter* spp., включая *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*; *Escherichia coli*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella* spp., включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Neisseria gonorrhoeae* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Neisseria meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (ранее известный как *Enterobacter agglomerans*); *Proteus* spp., включая *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; *Providencia* spp., включая *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*; *Pseudomonas* spp., включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas 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 в таблице.

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	$C_{\max}$
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 в таблице.

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	$C_{\max}$	$C_{\max}$
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 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. Корректировка дозы для таких пациентов не требуется.

Пациенты 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 неизмененном 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 концентрации в СМЖ/плазма крови**
0,5	67,1 ± 51,2	5,7 ± 0,14	0,12 ± 0,14
1	44,1 ± 7,8	4,3 ± 1,5	0,10 ± 0,04
2	23,9 ± 12,9	3,6 ± 2,0	0,17 ± 0,09
4	11,7 ± 15,7	4,2 ± 1,1	0,87 ± 0,56
8	4,9 ± 5,9	3,3 ± 2,8	1,02 ± 0,64

** возраст пациентов: 3,1 месяца–12 лет, 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.

Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов цефепима на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин.

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)

Невскрытый флакон

3 года.

Хранение растворов для инъекций

Приготовленные растворы для внутримышечного введения с использованием в качестве растворителей: вода для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 1 % раствора лидокаина стабильны в течение 1 часа при комнатной температуре (от + 15 до + 25 °C).

Приготовленные растворы для внутривенного введения с использованием в качестве растворителей: 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы, стабильны в течение 12 часов при комнатной температуре (от + 15 до + 25 °C) и в течение 24 часов при хранении в холодильнике (при температуре от + 2 °C до + 8 °C).

При хранении порошок и приготовленный раствор могут потемнеть. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг, 1000 мг или 2000 мг действующего вещества во флакон из прозрачного бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл или 30 мл, укупоренный пробкой резиновой из бромбутилкаучука, обжатым колпачком алюминиевым или колпачком алюминиевым комбинированным.

По 1 флакону с препаратом с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Препарат ПИМОЦЕВ-АГ 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.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Препарат растворяют в 5, 10 мл или 20 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе декстрозы и 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций, как указано в приведенной ниже таблице, и вводят в течение 3-5 минут либо непосредственно в вену, либо в систему для внутривенного введения, через которую в организм пациента поступает совместимый раствор для внутривенного введения.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Приготовленный раствор (см. выше) переносят в инфузионный сосуд с другими совместимыми растворами для внутривенных инфузий (см. ниже) и вводят в течение не менее 30 минут.

Внутривенное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
500 мг	5	5,7	90
1000 мг	10	11,4	90
2000 мг	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 % 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:

Концентрации 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

Внутримышечное введение: доза до 1000 мг может быть введена в виде однократной инъекции. Максимальную дозу (2000 мг) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

Приготовление раствора для внутримышечного введения

Препарат растворяют в стерильной воде для инъекций, 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций, 1 % растворе лидокаина, как указано ниже в таблице.

Внутримышечное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
500 мг	1,5	2,2	230
1000 мг	3,0	4,4	230

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛТЕГРА»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, проспект Науки, д. 33

тел.: +7 (495) 128-67-28

e-mail: info@altegra.bio

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»

129626, г. Москва, проспект Мира, д. 104, этаж 8, пом. I, комната 11

тел.: +7 (495) 142-24-87

моб. тел.: +7 (901) 369-45-95

e-mail: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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