

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим.

Каждый флакон содержит 1 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 белого или 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 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*:

- пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения;
- бактериальный менингит.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Взрослые

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

Инфекции мочевыводящих путей легкой и средней тяжести	0,5-1 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 мин до начала хирургической операции вводят 2 г препарата внутривенно в виде инфузии в течение 30 мин. 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 дозировки 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 2.

Клиренс креатинина для мужчин вычисляется, 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 вычисляется по той же формуле, используя фактор 0,85.

Таблица 2. Поддерживающие дозы цефепима в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
Более 60	Обычная доза, коррекции дозы 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
Менее 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	0,5 г каждые 48 ч	1 г каждые 48 ч	2 г каждые 48 ч	2 г каждые 48 ч

Пациентам, находящимся на гемодиализе, вводят 1 г в первый день лечения, затем 0,5 г каждые 24 ч при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, где доза составляет 1 г каждые 24 ч.

В дни проведения гемодиализа препарат следует вводить по окончании сеанса 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Дети

Доза для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых (2 г внутривенно, каждые 8 ч). Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

Дети от 2 месяцев с массой тела до 40 кг

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

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

Дети с нарушением функции почек

Рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице 2.

Клиренс креатинина вычисляется по следующим формулам:

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

или

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

Способ применения

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

Внутримышечное введение

Доза до 1 г (объем <3,1 мл) может быть введена в виде однократной инъекции. Максимальную дозу (2 г/6,2 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

Внутривенное введение

Рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, а также цефалоспориновым, пенициллиновым и другим бета-лактамным антибиотикам.

Детский возраст до 2-х 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

Гиперчувствительность

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

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 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 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 цефепим в комбинации с препаратом, действующим на анаэробы, можно начинать до идентификации возбудителя.

После идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам лечение следует проводить в соответствии с результатами тестов.

Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом цефепим может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

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

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

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

Учитывая возможность развития побочных эффектов со стороны нервной системы, пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Наиболее часто отмечаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Ниже перечислены побочные эффекты по органам и системам в соответствии с их частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

- нечасто: кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции;
- редко: кандидозы

Нарушения со стороны иммунной системы

- часто: высыпания на коже;
- нечасто: эритема, зуд, крапивница;
- 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, дисгезии, головокружение;
- частота неизвестна: пострегистрационный опыт - энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус. 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

Нарушения со стороны сосудов

- редко: вазодилатация;
- частота неизвестна: кровотечения

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- редко: одышка

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- часто: диарея;
- нечасто: тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит);
- редко: абдоминальные боли, запор;
- частота неизвестна: нарушения пищеварения

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- частота неизвестна: почечная недостаточность, токсическая нефропатия

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 тромбопластинового времени;
- нечасто: повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения;
- частота неизвестна: апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз

Прочие

- редко: генитальный зуд, изменение вкуса, вагинит, эритема, ложноположительная проба Кумбса без гемолиза

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через систему

сообщений 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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у больных 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

Цефепим является цефалоспориновым антибиотиком широкого спектра действия. Цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Цефепим подавляет синтез белков клеточной стенки бактерии, обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т.ч. большинства штаммов, резистентных к аминогликозидам и цефалоспориновым антибиотикам III поколения, таким как цефтазидим. Цефепим высоко устойчив к гидролизу большинства бета-лактамаз, 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.

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 А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину – минимальная подавляющая концентрация (МПК) от 0,1 до 1 мкг/мл); другие бета-гемолитические *Staphylococcus spp.* (группы С, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D),

Staphylococcus spp. группы *Viridans*.

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

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter calcoaceticus (подштаммы *anitratus*, *lwofii*); *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-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (ранее известный как *Enterobacter agglomerans*); *Proteus* spp. включая *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; *Providencia* spp. включая *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*; *Pseudomonas* spp. включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*; *Salmonella* spp.; *Serratia* включая *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*; *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

Примечание: Цефепим неактивен в отношении некоторых 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 от 30 минут до 12 часов и максимальная концентрация (C_{max}) приведены в таблице 3.

Таблица 3. 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)
0,5 г в/в	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2	39,1±3,5
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	81,7±5,1

После внутримышечного введения цефепим всасывается полностью.

С_{max} и время достижения максимальной концентрации (Т_{max}) после однократного внутримышечного введения приведены ниже в таблице 4.

Таблица 4. 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	С _{max} (мкг/мл)	Т _{max} (ч)
0,5 г в/м	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	13,9±3,4	1,4±0,9
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	29,6±4,4	1,6±0,4

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 1,0 % N-метилпирролидина, около 6,8 % оксида N-метилпирролидина и около 2,5 % эписмера цефепима.

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

Пациенты с нарушениями функции почек

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.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты старше 65 лет

После однократного внутривенного введения 1 г препарата здоровым добровольцам старше 65 лет отмечалось увеличение площади под кривой зависимости «концентрация-время» (AUC) и уменьшение почечного клиренса по сравнению с молодыми добровольцами. При нарушенной функции почек пациентам старшего возраста требуется корректировка дозы.

Дети

Фармакокинетика препарата исследовалась у детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократного введения дозы 50 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, а также после повторного введения препарата (каждые 8-12 часов, в течение не менее 48 часов).

После однократного внутривенного введения общий клиренс и объем распределения

составляли 3,3 мл/мин/кг и 0,3 л/кг, соответственно. Период полувыведения из организма составлял в среднем 1,7 часа. Выведение цефепима в неизменном виде почками составляло 60,4 % от введенной дозы, а почечный клиренс – в среднем 2,0 мл/мин/кг.

После многократного внутривенного введения концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии, а также другие фармакокинетические параметры не отличались от таковых после однократного введения. Возраст и пол пациентов не оказывали существенного влияния на общий клиренс и объем распределения, с учетом поправки на массу тела.

После внутримышечного введения максимальная концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляла в среднем 68 мкг/мл и достигалась в среднем за 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрация цефепима в плазме крови составляла в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82 %.

Таблица 5. Концентрации препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей с бактериальным менингитом

Время после введения (час)	Концентрация в плазме (мкг/мл)**	Концентрация в СМЖ (мкг/мл)**	Отношение концентраций в СМЖ/плазма крови**
0,5	67,1±51,2	5,7±0,14	0,12±0,14
1	44,1±7,8	4,3±1,5	0,10±0,04
2	23,9±12,9	3,6±2,0	0,17±0,09
4	11,7±15,7	4,2±1,1	0,87±0,56
8	4,9±5,9	3,3±2,8	1,02±0,64

** возраст пациентов: 3,1 месяца – 12 лет, средний возраст: 3 года. Доза препарата 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении в течение от 5 до 20 минут каждые 8 часов. Концентрации в плазме и СМЖ определялись в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин.

6.2. Несовместимость

Раствор препарата фармацевтически несовместим с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата, нетилмицина сульфата, поэтому их нельзя смешивать. Однако при одновременном назначении цефепима и указанных антибиотиков каждый из них можно вводить отдельно.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 г действующего вещества (цефепима) во флаконы вместимостью 10 мл из стекла марки НС-1, НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или бромбутиловыми, обжатые алюминиевыми или комбинированными (алюминиево-пластиковыми) колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся или текст наносят непосредственно на флакон методом глубокой печати быстроскрепляющейся краской или методом струйной печати.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в индивидуальную пачку из картона.

Для стационаров: 50 флаконов с инструкциями по применению в количестве 10 штук помещают в коробку из картона.

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

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

Правила приготовления растворов

Для внутривенного введения

Препарат растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе декстрозы и 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций, как указано в приведенной ниже таблице 6 и вводят в течение 3-5 мин либо непосредственно в вену, либо в систему для внутривенного введения, через которую в организм пациента поступает совместимый раствор для внутривенного введения.

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 мин.

Таблица 6. Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Внутривенное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
1 г/флакон	10	11,4	90

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.

Для внутримышечного введения

Препарат растворяют в стерильной воде для инъекций, 0,9 % растворе натрия хлорида, бактериостатической воде для инъекций, 0,5 % или 1 % растворе лидокаина, как указано ниже в таблице 7.

Таблица 7. Приготовление раствора для внутримышечного введения

Внутримышечное введение	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
1 г/флакон	3,0	4,4	230

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»
129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.
Тел. (499)189-63-25

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»
129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.
Тел. (499)189-63-25

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.