

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

Эфипим[®], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 0,5 г.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефепим.

Каждый флакон содержит 0,5 г цефепима (в виде гидрохлорида).

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**

Препарат Эфипим[®] показан для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к цефепиму микроорганизмами, у взрослых:

- инфекций нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;
- инфекций мочевыводящих путей, как осложненных, включая пиелонефрит, так и неосложненных;
- инфекций кожи и мягких тканей;
- инфекций брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчевыводящих путей;
- гинекологических инфекций;
- септицемии;
- фебрильной нейтропении.

Применяется для профилактики возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Препарат Эфипим[®] показан для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к цефепиму микроорганизмами, у детей с 2 месяцев:

- пневмонии;
- инфекций мочевыводящих путей, как осложненных, включая пиелонефрит, так и неосложненных;
- инфекций кожи и мягких тканей;
- септицемии;
- фебрильной нейтропении;

- бактериального менингита.

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	0,5 г-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 почечной недостаточностью

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, коррективы 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 печеночной недостаточностью

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 ч).

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 почечной недостаточностью

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:

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

или

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

Безопасность и эффективность цефепима у детей в возрасте до 2 месяцев на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

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 3-5 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

Гиперчувствительность

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у пациента аллергических реакций на цефепим, другие цефалоспориновые антибиотики, пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики, 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 Эфипим® 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. Эфипим® 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 Эфипим® 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.

Влияние на результаты лабораторных тестов

При лечении цефепимом могут отмечаться ложноположительные результаты пробы

Кумбса.

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-лактамовых антибиотиков.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные и строго контролируемые исследования у беременных женщин не проводились, поэтому препарат Эфипим® 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 Эфипим® 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 во время лечения 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, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

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).

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
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 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 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

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 лекарственного 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)

109012, г. 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

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Симптоматическое, 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

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.

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*, *Iwofiy* *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 30 мин до 12 ч и мак-

симальная концентрация ($C_{\max}$) приведены ниже в таблице.

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

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2ч	4ч	8ч	12 ч	$C_{\max}$, мкг/мл
500 мг 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
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	163,9±25,3

После внутримышечного введения цефепим всасывается полностью.

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

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

Доза цефепима	0,5 ч	1 ч	2ч	4ч	8ч	12 ч	$C_{\max}$, мкг/мл	$T_{\max}$, ч
500 мг	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	13,9±3,4	1,4±0,9
1 г	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	29,6±4,4	1,6±0,4
2 г	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	57,5±9,5	1,5±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 ($T_{1/2}$) цефепима из организма составляет в среднем около 2 ч. Общий клиренс составляет в среднем 120 мл/мин. При внутривенном введении препарата здоровым добровольцам в дозе 2 г каждые 8 ч в течение 9 дней кумуляции препарата не наблюдалось.

Почечная недостаточность

Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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, $T_{1/2}$ составляет в среднем 13 ч при гемодиализе и 19 ч 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 больных не требуется.

Пациенты пожилого возраста

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 цефепима исследовалась у детей в возрасте от 2 мес. до 11 лет после однократного введения дозы 50 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, а также после повторного введения препарата (каждые 8-12 ч, в течение не менее 48 ч). После однократного внутривенного введения общий клиренс и объем распределения составляли 3,3 мл/мин/кг и 0,3 л/кг. $T_{1/2}$ из организма составлял в среднем 1,7 ч. 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 (C_{max}) цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляла в среднем 68 мкг/мл и достигалась в среднем за 0,75 ч. Через 8 ч 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 (СМЖ) и в плазме крови у детей с бактериальным менингитом:

Время после введения, ч	Концентрация в плазме, мкг/мл*	Концентрация в СМЖ, мкг/мл*	Отношение концентраций в СМЖ /плазме 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 мес. - 12 лет, средний возраст: 3 года. Доза препарата 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении в течение от 5 до 20 мин каждые 8 ч.

Концентрации в плазме и СМЖ определены 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 разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Хранить в течении 48 часов в холодильнике (2-8 °С) или в течении 12 часов при комнатной температуре.

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 500 мг действующего вещества (цефепим) во флаконы из прозрачного, бесцветного стекла (нейтральное стекло I гидролитический класс), укупоренные резиновыми бромбутилкаучуковыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

50 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в картонную коробку (для стационаров).

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации 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

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

Количество цефепима во флаконе	Объем растворителя (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
0,5 г	5	5,7	90

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.

Приготовление раствора для внутримышечного введения

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

Количество цефепима во флаконе	Объем растворителя (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
0,5 г	1,5	2,2	230

Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра). Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного

введения раствора в кровеносный сосуд. Доза до 1 г может быть введена в виде однократной инъекции. Максимальную дозу (2 г) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «МД Трейд», Россия

119602, Россия, Москва, улица Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 4, стр. 32,
тел./ факс: +7 (495) 434-46-95,

эл. адрес: mdtrademoscow@gmail.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу

ООО «МД Трейд», Россия

119602, Россия, Москва, улица Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 4, стр. 32,
тел./ факс: +7 (495) 434-46-95,

эл. адрес: mdtrademoscow@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эфипим® доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC