

---

## Состав и форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

1 флакон содержит *активное вещество* Цефепим 1 г.

*Вспомогательные вещества:* L-аргинин.

## Фармакологическое действие

Цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, штаммов, резистентных к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. Цефепим высоко устойчив к гидролизу большинством  $\beta$ -лактамаз, обладает малым сродством в отношении  $\beta$ -лактамаз, кодируемых хромосомными генами, и быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

Максипим активен в отношении *грамположительных аэробных бактерий*: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), 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 - МПК от 0.1 до 1 мкг/мл), *Streptococcus bovis* (группа D), *Streptococcus viridans*, другие бета-гемолитические стрептококки (группы C,G,F); *грамотрицательных аэробных бактерий*: *Pseudomonas spp.* (включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*), *Enterobacter spp.* (включая *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*), *Proteus spp.* (включая *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus* (подтип *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*), *Aeromonas hydrophila*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter spp.* (включая *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*), *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Legionella spp.*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), *Neisseria meningitidis*, *Providencia spp.* (включая *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*), *Salmonella spp.*, *Serratia spp.* (включая *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*), *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*; *анаэробных бактерий*: *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides melaninogenicus*, другие штаммы *Bacteroides spp.* /в ротовой полости/), *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella*

spp.

К препарату *устойчивы* некоторые штаммы *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*), *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Большинство штаммов энтерококков (в т.ч. *Enterococcus faecalis*) и стафилококков, резистентных к метициллину, устойчивы к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

## Фармакокинетика

### Всасывание

Средние концентрации цефепима в плазме (мкг/мл) у взрослых здоровых мужчин после однократного в/в введения в течение 30 мин представлены в таблице 1.

Таблица 1.

| Доза цефепима | 0.5 ч | 2 ч  | 4 ч  | 12 ч |
|---------------|-------|------|------|------|
| 500 мг в/в    | 38.2  | 11.6 | 5.0  | 0.2  |
| 1 г в/в       | 78.7  | 24.3 | 10.5 | 0.6  |
| 2 г в/в       | 163.1 | 44.8 | 19.2 | 1.1  |

$C_{\max}$  в плазме крови цефепима при в/в введении в дозах 500 мг, 1 г и 2 г составляет соответственно  $39.1 \pm 3.5$  мкг/мл,  $81.7 \pm 5.1$  мкг/мл и  $163.9 \pm 25.3$  мкг/мл.

После в/м введения цефепим всасывается полностью. При дозах 500 мг, 1 г и 2 г  $C_{\max}$  цефепима в плазме крови составляет соответственно  $13.9 \pm 3.4$  мкг/мл,  $29.6 \pm 4.4$  мкг/мл,  $57.5 \pm 9.5$  мкг/мл;  $T_{\max}$  составляет соответственно  $1.4 \pm 0.9$  ч,  $1.6 \pm 0.4$  ч,  $1.5 \pm 0.4$  ч. Средние концентрации цефепима в плазме (мкг/мл) после однократного в/м введения представлены в таблице 2.

Таблица 2.

| Доза цефепима | 0.5 ч | 1ч   | 2ч   | 8ч  |
|---------------|-------|------|------|-----|
| 500 мг        | 8.2   | 12.5 | 12.0 | 1.9 |

|     |      |      |      |     |
|-----|------|------|------|-----|
| 1 г | 14.8 | 25.9 | 26.3 | 4.5 |
| 2 г | 36,1 | 49.9 | 51.3 | 8.7 |

### *Распределение*

Связывание с белками плазмы составляет менее 19% и не зависит от концентрации цефепима в сыворотке крови.

У здоровых людей при в/в введении Максипима в дозе 2 г с интервалом 8 ч в течение 9 дней не наблюдалось кумуляции цефепима в организме.

Терапевтические концентрации цефепима обнаруживаются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, содержимом ожоговых волдырей, слизистом секрете бронхов, тканях предстательной железы, аппендиксе и желчном пузыре.

### *Метаболизм и выведение*

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

Средний  $T_{1/2}$  цефепима из организма составляет около 2 ч. Общий клиренс в среднем составляет 120 мл/мин. Цефепим выводится почти полностью за счет почечных механизмов регуляции, главным образом путем клубочковой фильтрации (средний почечный клиренс составляет 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85% введенного цефепима в неизмененном виде, менее 1% N-метилпирролидина, около 6.8% оксида N-метилпирролидина и около 2.5% эписмера цефепима.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

После однократного в/в введения препарата в дозе 1 г пациентам старше 65 лет отмечалось увеличение AUC и уменьшение почечного клиренса, по сравнению с молодыми больными.

Пациентам с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования. У пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести  $T_{1/2}$  из организма увеличивается. При тяжелых нарушениях функции почек, требующих проведения сеансов диализа,  $T_{1/2}$  составляет в среднем 13 ч при гемодиализе и 19 ч при перитонеальном диализе.

Фармакокинетика цефепима у пациентов с нарушениями функции печени или муковисцидозом не изменена. Коррекция дозы для таких пациентов не требуется.

У детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократного в/в или в/м введения препарата в дозе 50 мг/кг массы тела и после введения нескольких доз препарата каждые 8 ч ( $n = 29$ ) или каждые 12 ч ( $n = 13$ ), но не менее 48 ч общий клиренс и  $V_d$  составляли  $3.3 \pm 1.0$  мл/мин/кг и  $0.3 \pm 0.1$  л/кг. Выведение цефепима в неизменном виде с мочой составляло  $60.4 \pm 30.4\%$  от введенной дозы, а почечный клиренс в среднем  $2.0 \pm 1.1$

мл/мин/кг. Возраст и пол пациентов не оказывали существенного влияния на общий клиренс и  $V_d$  с учетом поправки на массу тела каждого.

При введении препарата в дозе 50 мг/кг каждые 12 ч ( $n=13$ ) кумуляции цефепима не отмечалось, в то время как  $C_{max}$ , AUC и  $T_{1/2}$  увеличивались примерно на 15% в стационарном состоянии при введении по схеме 50 мг/кг каждые 8 ч. Фармакокинетические параметры цефепима у детей после в/в введения в дозе 50 мг/кг сравнимы с фармакокинетическими параметрами препарата у взрослых после в/в введения в дозе 2 г.

После в/м введения  $C_{max}$  цефепима в плазме крови составляла в среднем 68 мкг/мл за медиану 0.75 ч. Через 8 ч после в/м введения концентрация цефепима в плазме крови составляла в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после в/м инъекции составляет в среднем 82%.

Концентрации препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей при бактериальном менингите представлены в таблице 3.

Таблица 3.

| Время после введения | Концентрация в плазме крови (мкг/мл)* | Концентрация в СМЖ (мкг/мл)* | Отношение концентраций в СМЖ/плазме крови* |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|
| 0.5 ч                | 67.1±51.2                             | 5.7±0.14                     | 0.12±0.14                                  |
| 1 ч                  | 44.1±7.8                              | 4.3±1.5                      | 0.1±0.04                                   |
| 2 ч                  | 23.9±12.9                             | 3.6±2.0                      | 0.17±0.09                                  |
| 4 ч                  | 11.7±15.7                             | 4.2±1.1                      | 0.87±0.56                                  |
| 8 ч                  | 4.9±5.9                               | 3.3±2.8                      | 1.02±0.64                                  |

\* возраст детей от 3.1 мес до 12 лет со стандартным отклонением в возрасте ±3 года.

Доза препарата - 50 мг/кг массы тела при в/в вливании в течение 5-20 мин каждые 8 ч. Концентрации в плазме и СМЖ определены в конце вливания на 2 или 3 день лечения препаратом.

## Показания препарата Максипим

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит);
- инфекции мочевыводящих путей (как осложненные, в т.ч. пиелонефрит, так и неосложненные);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- интраабдоминальные инфекции (включая перитонит и инфекции желчных путей);
- гинекологические инфекции;
- септицемия;
- нейтропеническая лихорадка (в качестве эмпирической терапии);
- бактериальный менингит у детей.

Профилактика инфекций при проведении полостных хирургических операций.

## Режим дозирования

Лечение Максипимом можно начинать еще до идентификации микроорганизма возбудителя.

Дозу и путь введения устанавливают в зависимости от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции, а также от состояния функции почек больного.

В/в путь введения предпочтителен для больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями.

Взрослым и детям с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек препарат назначают в следующих дозах.

| Степень тяжести заболевания                                   | Разовая доза        | Интервал между введениями |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Инфекции мочевыводящих путей легкой и средней степени тяжести | 0.5-1 г в/в или в/м | каждые 12 ч               |
| Другие инфекции легкой и средней степени тяжести              | 1 г в/в или в/м     | каждые 12 ч               |
| Тяжелые инфекции                                              | 2 г в/в             | каждые 12 ч               |
| Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции                     | 2 г в/в             | каждые 8 ч                |

Для профилактики возможных инфекций при проведении хирургических операций за 60

## Клиренс креатинина

(мл/мин) Начала операции препарат вводят в дозе 2 г в/в в течение 30 мин. После окончания вливания дополнительно назначают метронидазол в/в в дозе 500 мг. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Максипим. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть.

Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение равной дозы препарата Максипим с последующим введением метронидазола.

Для детей в возрасте от 2 мес максимальная доза не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Средняя доза для детей с массой тела до 40 кг *при осложненных или неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии, эмпирическом лечении нейтропенической лихорадки* составляет 50 мг/кг каждые 12 ч.

Пациентам с *нейтропенической лихорадкой и бактериальным менингитом* препарат назначают по 50 мг/кг каждые 8 ч.

Средняя продолжительность терапии составляет 7-10 дней. При тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

У больных с нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования препарата. Исходная доза Максипима должна быть такой же, как и для больных с нормальной функцией почек. Поддерживающие дозы препарата определяют в зависимости от значений КК.

|                    |                                            |                 |                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Рекомендуемые дозы | 2 г каждые 8 ч                             | 2 г каждые 12 ч | 1 г каждые 12 ч    | 500 мг каждые 12 ч |                    |
|                    | рекомендуемая доза, коррекции не требуется |                 |                    |                    |                    |
|                    | 50-30                                      | 2 г каждые 12 ч | 2 г каждые 24 ч    | 1 г каждые 24 ч    | 500 мг каждые 24 ч |
|                    | 29-11                                      | 2 г каждые 24 ч | 1 г каждые 24 ч    | 500 мг каждые 24 ч | 500 мг каждые 24 ч |
|                    | ≤ 10                                       | 1 г каждые 24 ч | 500 мг каждые 24 ч | 250 мг каждые 24 ч | 250 мг каждые 24 ч |

При гемодиализе за 3 ч из организма удаляется приблизительно 68% общего количества цефепима. По завершении каждого сеанса необходимо вводить повторную дозу, равную исходной дозе. У больных, находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном

диализе, Максипим можно применять в средних рекомендованных дозах, т.е. 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции, с интервалом между введениями разовой дозы 48 ч.

У детей с нарушениями функции почек рекомендуются такие же изменения режима дозирования, как и взрослым, в соответствии с приведенной выше таблицей.

#### Правила приготовления и введения растворов

Для приготовления раствора для в/в введения порошок для инъекций во флаконе растворяют в 5 мл или 10 мл стерильной воды для инъекций, 5% растворе глюкозы или 0.9% растворе натрия хлорида, как указано в таблице, приведенной ниже. В/в струйно Максипим вводят в течение 3-5 мин. Для введения через систему для в/в вливания приготовленный раствор совмещают с другими растворами для в/в вливаний и вводят в течение не менее 30 мин.

Растворы препарата Максипим в концентрации от 1 до 40 мг/мл совместимы со следующими растворами для парентерального введения: 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций, 5% или 10% растворами глюкозы для инъекций, М/б раствором натрия лактата для инъекций, раствором 5% глюкозы и 0.9% натрия хлорида для инъекций, раствором Рингера с лактатом и 5% раствором глюкозы для инъекций.

Для приготовления раствора для в/м введения порошок для инъекций во флаконе растворяют в стерильной воде для инъекций, 5% растворе глюкозы для инъекций или 0.9% растворе натрия хлорида для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, в 0.5% или 1% растворе лидокаина гидрохлорида, как указано в таблице.

|              | Порошок для инъекций | Объем р-ра для разведения (мл) | Объем полученного р-ра (мл) | Концентрация цефепима (мг/мл) |
|--------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| В/в введение | 500 мг/фл.           | 5                              | 5.6                         | 100                           |
|              | 1 г/фл.              | 10                             | 11.3                        | 100                           |
| В/м введение | 500 мг/фл.           | 1.3                            | 1.8                         | 280                           |
|              | 1 г/фл.              | 2.4                            | 3.6                         | 280                           |

При хранении порошок во флаконе или раствор может потемнеть, однако это не влияет на активность препарата.

## Побочное действие

*Со стороны пищеварительной системы:* 1.2% - диарея; >0.1-1% - тошнота, рвота, колиты (включая псевдомембранозный колит); 0.05-0.1% - боли в животе, запор, изменение вкуса.

*Аллергические реакции:* 1.8% - сыпь; >0.1-1% - зуд, крапивница; менее 0.05% - анафилактические реакции.

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* >0.1-1% - головные боли; 0.05-0.1% - головокружение, парестезии; менее 0.05% - судороги.

*Дерматологические реакции:* 0.05-0.1% - покраснение кожи. Наиболее часто у детей - сыпь.

*Со стороны системы кроветворения:* ≤2% - анемия.

*Со стороны показателей лабораторных исследований:* 3.2% - повышение АЛТ, 2.7% - повышение АСТ; ≤2% - повышение ЩФ, повышение общего билирубина, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени; <0.5% - временное повышение азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки, транзиторная тромбоцитопения, транзиторная лейкопения и нейтропения; 18.3% - положительный результат теста Кумбса без гемолиза.

*Местные реакции:* 5.2% - при в/в введении (2.9% - флебиты, 0.1% - воспаление); 2.6% - воспаление или боль при в/м инъекциях.

*Прочие:* >0.1-1% - повышение температуры тела, вагинит, эритема; 0.05-0.1% - одышка, озноб, генитальный зуд, кандидоз.

Максипим обычно хорошо переносится. В клинических испытаниях частота побочных эффектов, связанных с применением препарата, была низкой. Наиболее частыми побочными эффектами были симптомы со стороны пищеварительной системы и аллергические реакции.

*При применении других антибиотиков группы цефалоспоринов:* возможны крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, множественная эритема, токсический некролиз эпидермиса, колит, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровоточивость, судороги, нарушение функции печени, включая холестаз, и ложноположительные результаты анализов на глюкозу мочи.

## Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к цефепиму или L-аргинину, а также к цефалоспориновым антибиотикам, пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам.

## Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения Максипима

при беременности не проводилось; применение препарата возможно только под наблюдением врача.

Цефепим выделяется с грудным молоком в очень низких концентрациях. Применение препарата в период лактации (грудного вскармливания) возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для грудного ребенка.

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных не было выявлено какого-либо воздействия на репродуктивную функцию и какого-либо фетотоксического действия цефепима.

## **Применение при нарушениях функции почек**

У больных с нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования препарата.

## **Особые указания**

Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму следует провести соответствующие тесты.

При риске смешанной аэробно/анаэробной (включая *Bacterioides fragilis*) инфекции лечение препаратом Максипим в комбинации с препаратом, действующим на анаэробы, можно начинать до идентификации возбудителя.

При развитии тяжелой аллергической реакции во время введения Максипима может потребоваться неотложное в/в введение ГКС, антигистаминных, вазопрессорных препаратов, в/в вливание физиологических растворов и проведение мер, направленных на поддержание функции дыхания.

При появлении диареи на фоне лечения Максипимом следует учитывать возможность развития псевдомембранозного колита. Легкие формы колита могут пройти самостоятельно после прекращения приема препарата; умеренные или тяжелые случаи могут потребовать специального лечения.

При применении Максипима (как и других антибиотиков) возможно развитие суперинфекции, что требует отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

При одновременном введении раствора Максипима (как и большинства других бета-лактамов) с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и нетилмицина сульфата возможно фармацевтическое взаимодействие. При назначении Максипима с перечисленными препаратами следует вводить каждый антибиотик отдельно.

### *Использование в педиатрии*

Профиль безопасности применения препарата у детей и у взрослых одинаков.

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 2 мес не

установлена.

Препарат рекомендуется применять у детей с 2 месяцев.

## **Передозировка**

*Симптомы:* при значительной передозировке описаны симптомы энцефалопатии.

*Лечение:* в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у больных с нарушениями функции почек, показан гемодиализ.

## **Лекарственное взаимодействие**

В исследованиях *in vitro* был показан синергизм действия Максипим по отношению к аминогликозидам.

При одновременном применении препаратов риск развития нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков возрастает.

## **Условия хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

## **Срок годности**

3 года.

Приготовленные растворы препарата для в/в и в/м введения стабильны в течение 24 ч при комнатной температуре или 7 дней при хранении в холодильнике (2-8°C).

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.