



06766 - 2016

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕФОТАКСИМА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг.

Международное непатентованное наименование
Cefotaxime.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит: *активное вещество*: цефотаксим (в виде цефотаксима натрия) – 500 мг или 1000 мг.

В одном флаконе цефотаксима натрия 1000 мг содержится 2,1 ммоль (48 мг) натрия, в одном флаконе цефотаксима натрия 500 мг содержится 1,05 ммоль (24 мг) натрия

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Тяжелые бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к цефотаксиму возбудителями:

- инфекции дыхательных путей;
- инфекции уха, носа и глотки;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции половых органов, включая гонорею;
- интраабдоминальные инфекции, включая перитонит;
- болезнь Лайма (особенно стадии II и III);
- острый менингит;
- сепсис;
- эндокардит.

Периоперационная профилактика, если пациент находится в группе повышенного риска.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливается индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, вида возбудителя и его чувствительности к цефотаксиму.

Взрослые и дети старше 12 лет (с массой тела 50 кг и более)

Обычная рекомендуемая доза составляет 1-2 г цефотаксима каждые 12 часов (в среднем

3 г/сутки) внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в). В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 12 г. Суточные дозы до 6 г могут быть разделены, по крайней мере, на две равные дозы с интервалом в 12 часов. Более высокие суточные дозы должны быть разделены, по крайней мере, на 3-4 разовые дозы с интервалами 8 или 6 часов.

Следующие рекомендации могут служить ориентиром для дозирования цефотаксима:

Тип инфекции	Разовая доза	Интервал дозирования	Суточная доза
Типичные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами, идентифицированными или подозреваемыми	1 г	12 часов	2 г
Инфекции, вызванные несколькими патогенами, обнаруженными или подозреваемыми, с высокой или средней чувствительностью	2 г	12 часов	4 г
Неясные бактериальные заболевания, которые не могут быть локализованы, угрожающие жизни пациента	2-3 г	8 часов до 6 часов до 4 часов	6 г до 8 г до 12 г

Дети младше 12 лет (с массой тела менее 50 кг)

Младенцы и дети младше 12 лет

В зависимости от тяжести инфекции доза цефотаксима составляет от 50 до 100 мг (150 мг) на килограмм массы тела в сутки, разделенная на 2-4 введения (каждые 12-6 часов). При очень тяжелых инфекциях может быть необходимо увеличить суточную дозу до 200 мг цефотаксима на килограмм массы тела, разделив ее на 2-4 введения. Для детей с массой тела ≥ 50 кг следует использовать дозу для взрослых, не превышая максимальную суточную дозу 12 г.

Доношенные новорожденные

Рекомендуемая доза составляет 50 мг цефотаксима на килограмм массы тела в сутки, разделенная на 2-4 введения (каждые 12-6 часов). В случае жизнеугрожающего состояния может потребоваться увеличение суточной дозы. При тяжелых инфекциях назначают 150-200 мг/кг в сутки в разделенных дозах. В этом случае следующие рекомендации могут служить ориентиром для дозирования цефотаксима:

Возраст	Суточная доза цефотаксима
0-7 дней жизни	50 мг/кг каждые 12 часов в/в
8-28 дней жизни	50 мг/кг каждые 8 часов в/в

Недоношенные новорожденные

Рекомендуемая доза составляет 50 мг цефотаксима на килограмм массы тела в сутки, разделенная на 2-4 введения (каждые 12-6 часов). Учитывая незрелость почек и сниженный почечный клиренс, не следует превышать рекомендуемую суточную дозу.

Применение цефотаксима в отдельных случаях

Болезнь Лайма: суточная доза составляет 6 г цефотаксима (14-21 день). Суточная доза обычно делится на 3 разовые дозы (3 раза в день по 2 г цефотаксима), но в отдельных случаях вводится в 2-х отдельных дозах (2 раза в день по 3 г цефотаксима). Эти рекомендации по дозированию основаны не на контролируемых клинических испытаниях, а на отдельных наблюдениях.

Гонорея

Для лечения гонореи у взрослых рекомендуется однократное введение 0,5 г цефотаксима внутримышечно. В случае пониженной чувствительности микроорганизмов может потребоваться увеличение дозы. Перед началом лечения следует исключить сифилис.

Бактериальный менингит

Взрослые и дети старше 12 лет: суточная доза 9-12 г, разделенная на равные дозы каждые 6-8 часов (по 3 г 3-4 раза в сутки).

Дети (от 1 месяца до 12 лет): суточная доза 150-200 мг/кг, разделенная на равные дозы каждые 6-8 часов.

Новорожденные: 0-7 дней – 50 мг/кг каждые 12 часов, 8-28 дней – 50 мг/кг каждые 8 часов.

Инфекции мочевыводящих путей

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей рекомендуется вводить 1 г каждые 12 часов.

Периоперационная профилактика

Для профилактики хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде цефотаксим вводят в/в в дозе 1-2 г за 30-60 мин до начала операции. В зависимости от степени риска заражения эта же доза может быть введена повторно.

Интраабдоминальные инфекции

Интраабдоминальные инфекции следует лечить цефотаксимом в сочетании с другими антибиотиками, активными против анаэробных бактерий.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия цефотаксимом с аминогликозидами показана при тяжелых, опасных для жизни инфекциях без антибиотикограммы. При сочетании с аминогликозидами необходимо контролировать функцию почек. Аминогликозиды следует вводить отдельно от цефотаксима (см. разделы 4.2 и 6.2). В случае инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, может быть показана комбинация с другими антибиотиками, эффективными против *Pseudomonas*. Также может быть показана комбинация с другими подходящими антибиотиками для предотвращения инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой.

Применение цефотаксима у отдельных категорий пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

После обычно рекомендуемой ударной дозы поддерживающую дозу у пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин необходимо уменьшить до половины обычной дозы при сохранении интервала дозирования.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, получают от 1 до 2 г цефотаксима ежедневно в зависимости от тяжести инфекции. В день гемодиализа необходимо назначить цефотаксим после сеанса диализа.

Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, получают от 1 до 2 г цефотаксима ежедневно в зависимости от тяжести инфекции.

Цефотаксим не выводится перитонеальным диализом.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется при условии нормального функционирования печени и почек.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Как и при терапии любыми антибиотиками, в целом, введение цефотаксима должно быть продолжено еще в течение как минимум от 48 до 72 часов после нормализации температуры тела или после получения доказательств эрадикации причинных микроорганизмов.

Продолжительность лечения инфекций, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А, как минимум 10 дней – в целях профилактики ревматизма или гломерулонефрита. Во время терапии хронической инфекции мочевых путей и в течение нескольких месяцев после лечения может потребоваться частая бактериологическая и клиническая оценка; хронические инфекции могут потребовать лечения в течение нескольких недель.

Способ применения

Препарат вводят внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). После добавления во флакон растворителя его следует встряхивать до растворения лекарственного препарата, через 1-2 минуты раствор станет прозрачным желтоватого цвета. Для применения пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы. Правила приготовления готового раствора см. в разделе 6.6. Условия хранения восстановленных и разведенных растворов см. в разделе 6.4.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к цефотаксиму или любым другим цефалоспорином;
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любой другой бета-лактамы антибиотик (пенициллины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Анафилактические реакции

Сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, включая летальные, у пациентов, получавших цефотаксим (см. разделы 4.3 и 4.8). При развитии реакций гиперчувствительности лечение должно быть прекращено.

Назначение цефалоспоринов требует сбора аллергологического анамнеза (аллергический диатез, реакции гиперчувствительности к бета-лактамы антибиотикам). Использование цефотаксима строго противопоказано у пациентов с указанием в анамнезе на реакцию гиперчувствительности немедленного типа на бета-лактамы антибиотика. В случае каких-либо сомнений присутствие врача при первом введении препарата обязательно ввиду возможной анафилактической реакции.

Известна перекрестная аллергия между цефалоспорином и пенициллинами, которая возникает в 5-10% случаев. У людей, в анамнезе которых имеются указания на аллергию к пенициллинам, препарат применяют с крайней осторожностью.

Тяжелые буллезные реакции

Во время применения цефотаксима были зарегистрированы случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать обратиться к своему врачу непосредственно перед продолжением лечения, если наблюдаются реакции со стороны кожи и/или слизистых оболочек.

Псевдомембранозный колит

Диарея, особенно тяжелая и/или длительная, возникающая во время или в первые недели после лечения цефотаксимом, может быть симптомом *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни (CDAD). CDAD может варьировать по степени тяжести от легкой до жизнеугрожающей, самой тяжелой формой которой является псевдомембранозный колит.

Диагноз подтверждается при колоноскопии и/или гистологическом исследовании.

Важно учитывать возможность развития данного заболевания у пациентов, у которых наблюдается диарея во время или после применения цефотаксима.

При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно прекратить применение цефотаксима и без промедления начать соответствующую антибактериальную терапию.

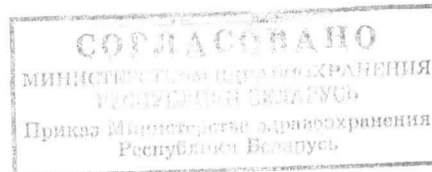
CDAD может способствовать фекальному застою.

Применение препаратов, угнетающих перистальтику, в данной клинической ситуации противопоказано.

Гематологические реакции

Лейкопения, нейтропения и, реже, угнетение функции костного мозга, панцитопения или агранулоцитоз могут наблюдаться во время лечения цефотаксимом

06765 - 2016



(см. раздел 4.8.).

Во время курсов лечения продолжительностью более 7-10 дней следует контролировать количество лейкоцитов в крови и прекратить лечение в случае нейтропении.

Сообщалось о некоторых случаях эозинофилии и тромбоцитопении, быстро обратимых при прекращении терапии. Сообщалось также о случаях гемолитической анемии (см. раздел 4.8).

Пациенты с нарушением функции почек

Чтобы избежать аккумуляции цефотаксима, у пациентов с нарушением функции почек дозу цефотаксима следует корректировать в соответствии с рассчитанным клиренсом креатинина (см. раздел 4.2).

Следует соблюдать осторожность при применении цефотаксима совместно с аминогликозидами, пробенецидом или другими нефротоксическими препаратами (см. раздел 4.5). У таких пациентов, а также у пожилых людей и лиц с почечной недостаточностью необходимо контролировать функцию почек.

Нейротоксичность

Высокие дозы бета-лактамов антибиотиков, в том числе цефотаксима, могут привести к развитию энцефалопатии, которая может сопровождаться судорогами, спутанностью и нарушением сознания, двигательными расстройствами, особенно у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.8).

Пациентам следует рекомендовать в случае развития таких реакций обратиться к своему врачу непосредственно перед продолжением лечения.

Аритмия

Зарегистрированы случаи потенциально опасных для жизни аритмий у пациентов, получавших цефотаксим путем быстрого внутривенного введения через центральный венозный катетер. Следует соблюдать рекомендуемое время для инъекции или инфузии (см. раздел 4.2).

Резистентность

При длительном применении препарата возможен рост устойчивых к препарату бактерий. Отмечалось развитие суперинфекции, требующей в дальнейшем назначения терапии.

Цефотаксим не следует использовать для лечения сифилиса. Отсутствует достаточный клинический опыт лечения инфекций, вызванных *Salmonella typhi*, *paratyphi A* и *paratyphi B*.

Влияние на результаты лабораторных тестов

Как и в случае с другими цефалоспоридами, во время лечения цефотаксимом возможна ложноположительная проба Кумбса. Это может повлиять на результаты перекрестной пробы на совместимость.

Определение уровня глюкозы в моче с использованием неспецифических редукционных тестов может давать ложноположительные результаты (рекомендуется использование глюкозо-оксидазных методов определения глюкозы в крови).

Вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата

Данный лекарственный препарат содержит 24 мг (1,05 ммоль) и 48 мг (2,1 ммоль) натрия в одном флаконе цефотаксима натрия 500 мг и 1000 мг соответственно, что эквивалентно 1,2% и 2,4% от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых соответственно.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие антибиотики

В условиях *in vitro* наблюдался антагонистический эффект в отношении антибактериальной активности при сочетании цефотаксима с бактериостатическими средствами (например, тетрациклин, эритромицин, хлорамфеникол или сульфаниламиды). Следовательно, следует избегать применения цефотаксима совместно с данными препаратами.

В комбинации с аминогликозидами может отмечаться синергетический эффект.

Сообщалось о повышенном риске ото- и нефротоксичности при одновременном применении цефотаксима с цефалоспоридами или аминогликозидами. Может потребоваться корректировка дозы и контроль за функцией почек (см. раздел 4.2).

Урикозурические средства

Пробенецид влияет на канальцевую секрецию цефотаксима в почках, снижая наполовину его клиренс и увеличивая в 2 раза эффект цефотаксима в терапевтических дозах. В связи с широким терапевтическим индексом цефотаксима коррекция дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. Корректировка дозы может потребоваться у пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Аминогликозиды и диуретики

В сочетании с потенциально нефротоксическими средствами (например, такими как аминогликозиды, полимиксин В и колистин) или сильнодействующими диуретиками (например, фуросемид), цефотаксим, как и другие цефалоспорины, усиливает негативное влияние на почки. Рекомендуются мониторинг почечных функций (см. раздел 4.4).

Пероральные контрацептивы

Эффективность пероральных контрацептивов может быть снижена при одновременном применении с цефотаксимом, поэтому во время терапии цефотаксимом следует использовать дополнительные методы контрацепции.

Особые проблемы дисбаланса МНО

У пациентов, получающих антибиотики, были зарегистрированы случаи повышенной активности пероральных антикоагулянтов. Факторами риска считаются инфекционные или другие воспалительные заболевания, возраст и общее состояние пациента. В этих условиях трудно определить, чем вызван дисбаланс МНО: инфекционной болезнью или ее терапией. Тем не менее, некоторые классы антибиотиков вовлечены больше: они включают фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, ко-тримоксазол и некоторые цефалоспорины.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

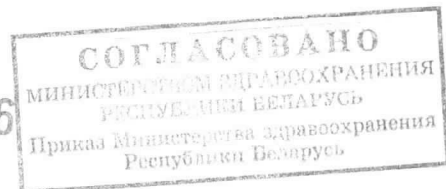
Безопасность применения цефотаксима во время беременности не установлена. Имеются ограниченные данные о применении цефотаксима во время беременности и кормления грудью.

Известно, что цефотаксим проникает через плацентарный барьер, однако исследования на животных не подтвердили наличие фетотоксического действия. Хорошо контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Таким образом, цефотаксим не следует применять во время беременности, особенно в первом триместре, если ожидаемая польза не превышает потенциальные риски.

Период лактации

Цефотаксим выделяется с грудным молоком. Применение цефотаксима может повлиять на кишечную флору ребенка, приводя к диарее и росту грибковой колонизации, а также к сенсibilизации ребенка. Таким образом, необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить терапию цефотаксимом. Перед принятием решения о применении цефотаксима во время кормления грудью следует оценить соотношение между пользой грудного вскармливания для ребенка и пользой

06766 - 2016



терапии для женщины.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цефотаксим не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами в малой и средней дозе.

Тем не менее, существует вероятность развития таких нежелательных реакций как головокружение, которые могут повлиять на способность управлять транспортом и другими механизмами.

Высокие дозы цефотаксима, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, могут привести к энцефалопатии, которая может сопровождаться судорогами, спутанностью и нарушением сознания, двигательными расстройствами (см. раздел 4.8). Если развивается какой-либо из этих симптомов, пациенты не должны управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Возможные нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам с указанием частоты согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

<i>Инфекции и инвазии</i>	
частота неизвестна ¹	суперинфекция (см. раздел 4.4), оральная или вагинальная кандидоз
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
нечасто	гранулоцитопения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения
частота неизвестна ¹	угнетение функции костного мозга, панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
нечасто	реакция Яриша-Герксгеймера ²
частота неизвестна ¹	анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
нечасто	судороги (см. раздел 4.4)
частота неизвестна ¹	головная боль, головокружение, энцефалопатия ³ (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
частота неизвестна ¹	тахикардия, аритмия (при быстром струйном введении через центральный венозный катетер)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
нечасто	диарея, потеря аппетита
частота неизвестна ¹	тошнота, рвота, боль в животе, энтероколит (в том числе геморрагический), псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
нечасто	повышение активности печеночных ферментов (АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы и/или ЩФ) и/или уровня билирубина ⁴
частота неизвестна ¹	гепатит ¹ (иногда сопровождающийся желтухой)

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
нечасто	сыпь, зуд, крапивница
частота неизвестна ¹	мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
часто	дискомфорт в суставах (например, отек)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
нечасто	нарушение функции почек/повышение уровня креатинина и мочевины (особенно при одновременном применении с аминогликозидами)
частота неизвестна ¹	острая почечная недостаточность (см. раздел 4.4), интерстициальный нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
очень часто	боль в месте инъекции, при внутримышечном введении – уплотнение
нечасто	лихорадка, воспалительные реакции в месте введения (включая флебит/тромбофлебит), недомогание, усталость
частота неизвестна ¹	ощущение жара и тошнота при быстром внутривенном введении

¹ Пострегистрационные данные.

² Во время лечения спирохетозов (например, боррелиоза) возможно развитие реакции Яриша-Герксгеймера, проявляющейся лихорадкой, ознобом, головной болью и дискомфортом в суставах. После нескольких недель лечения боррелиоза сообщалось о возникновении одного или нескольких из следующих симптомов: сыпь, зуд, лихорадка, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов, затрудненное дыхание, дискомфорт в суставах. Эти явления частично соответствуют симптомам основного заболевания у пролеченных пациентов.

³ Бета-лактамы антибиотики, в том числе цефотаксим, могут повышать риск развития энцефалопатии, которая может сопровождаться возбуждением центральной нервной системы, миоклонией, судорогами, спутанностью и нарушением сознания, двигательными расстройствами, особенно при введении высоких доз, передозировке и применении у пациентов с нарушением функции почек.

⁴ Изредка увеличение активности ферментов печени и уровня билирубина вдвое превышает верхний предел нормального диапазона и указывает на различные формы поражения печени (обычно холестатическое, в большинстве случаев бессимптомное).

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Также информацию о выявленных нежелательных реакциях Вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

- по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;
- посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки могут соответствовать профилю нежелательных реакций.

При применении бета-лактамовых антибиотиков, в том числе цефотаксима, существует риск развития обратимой энцефалопатии с симптомами возбуждения центральной нервной системы, миоклонией, спутанностью и нарушением сознания, двигательными расстройствами и судорогами (клоническими/тоническими).

Риск возникновения данных нежелательных реакций увеличивается при введении высоких доз, передозировке и применении у пациентов с нарушением функции почек, эпилепсией и менингитом.

Лечение:

Специфического антидота не существует.

В случае передозировки следует прекратить применение цефотаксима и начать поддерживающее лечение, которое включает меры по ускоренному выведению препарата и симптоматическое лечение нежелательных реакций (например, судорог). При судорогах центрального генеза можно применять диазепам или фенobarбитал, но не фенитоин.

Концентрация цефотаксима в сыворотке крови может быть уменьшена с помощью гемодиализа. Перитонеальный диализ неэффективен для выведения цефотаксима.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Цефалоспорины третьего поколения.

Код АТС: J01DD01.

Цефотаксим – полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения для парентерального применения.

Механизм действия

Бактерицидная активность цефотаксима основана на ингибировании синтеза клеточной стенки бактерий (в фазе роста) путем блокирования пенициллин-связывающих белков (ПСБ), таких как транспептидазы.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Степень бактерицидной активности зависит от времени, в течение которого уровень цефотаксима в сыворотке крови превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) патогена.

Механизм резистентности

Резистентность к цефотаксиму может быть вызвана следующими механизмами:

- инактивация β -лактамазами. Цефотаксим может гидролизироваться некоторыми β -лактамазами, особенно β -лактамазами расширенного спектра (БЛРС), которые можно обнаружить у штаммов *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, или хромосомно-кодируемыми индуцибельными или конститутивными AmpC- β -лактамазами, которые могут быть обнаружены у *Enterobacter cloacae*. Следовательно, при инфекциях, вызываемых патогенами с индуцибельными хромосомно-кодируемыми AmpC- β -лактамазами, не следует применять цефотаксим даже в случае доказанной чувствительности *in vitro* из-за риска селекции мутантов с экспрессией конститутивных дерепрессированных AmpC- β -лактамаз.
- снижение сродства ПСБ к цефотаксиму. Приобретенная резистентность пневмококков и других стрептококков вызвана модификациями уже существующих ПСБ в результате процесса мутации. В отличие от стафилококка, устойчивого к метициллину (оксациллину), развитие резистентности к цефотаксиму происходит путем синтеза дополнительных ПСБ с пониженным сродством к цефотаксиму.
- недостаточное блокирование ПСБ вследствие неполного проникновения

- цефотаксима через внешнюю клеточную мембрану грамотрицательных бактерий.
- наличие транспортного механизма (эффлюксные насосы), способного активно выводить цефотаксим из клетки.

Полная перекрестная резистентность цефотаксима наблюдается с цефтриаксоном, частичная перекрестная резистентность – с другими пенициллинами и цефалоспоридами.

Пограничные значения

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) для цефотаксима рекомендованные Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) (от 01.01.2021, версия 11.0, см. на сайте www.eucast.org), которые разделяют организмы на чувствительные и резистентные, представлены в таблице ниже.

Патоген	Чувствительный	Резистентный
<i>Enterobacteriales</i> ¹ (все показания, за исключением менингита)	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Enterobacteriales</i> ¹ (при менингите)	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	примечание ²	примечание ²
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	примечание ³	примечание ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴ (все показания, за исключением менингита)	≤ 0,5 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴ (при менингите)	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Viridans group streptococci</i>	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{5,6}	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i> ⁷	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,03 мг/л	> 0,03 мг/л
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
Невидоспецифические пограничные значения	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ Пограничные значения для цефалоспоринов позволяют выявить все клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию БЛРС и плазмидно-кодируемых AmpC). При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие БЛРС, могут быть оценены как «чувствительные» к цефалоспоридам III-IV поколения. В этом случае изменение категории чувствительности не требуется. То есть присутствие или отсутствие БЛРС само по себе не влияет на клиническую интерпретацию результата определения чувствительности. Выявление и характеристику БЛРС следует проводить в целях инфекционного контроля и общественного здравоохранения.

² Чувствительность стафилококков к цефотаксиму оценивается на основании результатов определения чувствительности к цефокситину. Чувствительность метициллиночувствительных стафилококков к цефотаксиму следует оценить как «чувствительные при увеличенной экспозиции». Режим дозирования цефотаксима при инфекциях, вызванных *S. aureus* – 2 г × 3 в/в, при менингите – 2 г × 4 в/в.

³ Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к цефалоспоридам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину.

⁴ Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к β-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста оксациллина ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина ≤ 0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные к цефотаксиму без дальнейшего

тестирования. Положительный результат скрининга (зона подавления роста оксациллина <20 мм или МПК бензилпенициллина $>0,06$ мг/л) подтверждает наличие механизма резистентности к β -лактамам (алгоритм дальнейших действий см. https://eucast.org/clinical_breakpoints/).

⁵ Для исключения механизмов резистентности к β -лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1 ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные к цефотаксиму без дальнейшего тестирования. Положительный результат скрининга (зона подавления роста <12 мм) подтверждает наличие механизма резистентности к β -лактамам (алгоритм дальнейших действий см. https://eucast.org/clinical_breakpoints/).

⁶ Пограничные значения также применимы при менингите.

⁷ Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию.

Для получения новой информации, касающейся критериев интерпретации тестов на восприимчивость и связанных с тестом методов и стандартов контроля качества, установленных EUCAST для этого лекарственного препарата, смотрите www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

Чувствительность

Распространенность резистентности может изменяться в зависимости от географического региона и со временем для отдельных видов, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что возможность использования препарата остается под вопросом хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Обычно чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Streptococcus agalactiae*^o, *Streptococcus pneumoniae* (включая пенициллин-резистентные), *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Borrelia burgdorferi*^o, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*^o, *Moraxella catarrhalis*^o, *Neisseria gonorrhoeae*^o, *Neisseria meningitidis*^o, *Proteus mirabilis*^o, *Proteus vulgaris*^o.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*^o, *Staphylococcus epidermidis*⁺, *Staphylococcus haemolyticus*⁺, *Staphylococcus hominis*⁺.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*^o, *Klebsiella pneumoniae*^o, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*.

Устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентные).

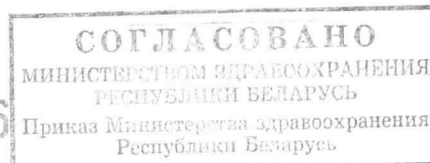
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаэробные микроорганизмы: *Clostridium difficile*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma* spp., *Treponema pallidum*.

^o Чувствительность основана на данных первичной литературы, монографиях и клинических рекомендациях.

06765-2016



⁺ Как минимум в одном регионе уровень резистентности >50%.

[%] Штаммы, продуцирующие БЛРС, всегда резистентны.

³ В амбулаторных условиях уровень резистентности <10%.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Цефотаксим предназначен для парентерального применения. После внутривенного введения 1 г цефотаксима сывороточные концентрации составляли примерно 81-102 мг/л через 5 минут и 46 мг/л через 15 минут. После внутривенного введения 2 г цефотаксима сывороточная концентрация составила 167-214 мг/л через 8 минут. После внутримышечного введения максимальная концентрация в сыворотке (примерно 20 мг/л после 1 г) достигается в течение 30 минут.

Распределение

Цефотаксим хорошо проникает в разные компартменты. Можно быстро достичь терапевтических концентраций препарата, превышающих МПК патогенов. При отсутствии воспаления мозговых оболочек концентрация цефотаксима в спинномозговой жидкости низкая. Однако при воспалении мозговых оболочек цефотаксим обычно проходит через гематоэнцефалический барьер в количествах, превышающих МПК чувствительных патогенов (3-30 мкг/мл). Концентрации цефотаксима (0,2-5,4 мкг/мл), подавляющие большинство грамотрицательных бактерий, обнаруживаются в гнойной мокроте, бронхиальном секрете и плевральной жидкости после дозы 1-2 г. Концентрации, которые могут быть эффективны против наиболее чувствительных микроорганизмов, аналогичным образом достигаются в женских репродуктивных органах, выпоте в среднем ухе, ткани предстательной железы, интерстициальной жидкости, перитонеальной жидкости и стенке желчного пузыря после введения терапевтических доз. Высокие концентрации цефотаксима и О-дезацетил-цефотаксима достигаются в желчи.

Цефотаксим проходит через плацентарный барьер и достигает высоких концентраций в тканях плода (до 6 мг/кг). В небольшом количестве выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке: 0,4 мг/л после 2 г цефотаксима).

Кажущийся объем распределения составляет 21-37 л. Связывание с белками сыворотки составляет около 25-40%.

Метаболизм

Цефотаксим интенсивно метаболизируется у человека. Около 15-25% введенной дозы выводится в виде О-дезацетил-цефотаксима. Метаболит обладает хорошей антибактериальной активностью в отношении большого количества патогенов. Помимо О-дезацетил-цефотаксима есть два неактивных лактона. Из О-дезацетил-цефотаксима образуется лактон в виде короткоживущего промежуточного продукта, который не обнаруживается в моче или плазме, поскольку он быстро превращается в стереоизомеры лактона с открытым кольцом (β -лактамное кольцо), которые также выводятся с мочой.

Выведение

Экскреция цефотаксима и деацетил-цефотаксима в основном осуществляется почками. Небольшое количество (около 2%) выводится с желчью. Через 6 часов примерно 40-60% введенной дозы цефотаксима выводится с мочой в неизмененном виде и примерно 20% – в виде деацетил-цефотаксима. После введения цефотаксима с радиоактивной меткой более 80% может быть обнаружено в моче; 50-60% этой фракции составляет цефотаксим в неизмененном виде, а остальная часть содержит 3 метаболита.

Общий клиренс цефотаксима составляет 240-390 мл/мин, почечный клиренс – 130-150 мл/мин. Период полувыведения из сыворотки крови составляет 50-80 минут. У пожилых пациентов период полувыведения составляет 120-150 минут. При тяжелой

06766 - 2016



почечной недостаточности (клиренс креатинина 3-10 мл/мин) период полувыведения цефотаксима может быть увеличен до 2,5-10 часов.

Цефотаксим накапливается лишь в незначительной степени, в отличие от активных и неактивных метаболитов.

И цефотаксим, и дезацетил-цефотаксим удаляются из крови в значительной степени путем гемодиализа.

У новорожденных фармакокинетика зависит от гестации и биологического возраста, при этом период полувыведения увеличивается у недоношенных новорожденных и новорожденных с низкой массой тела того же возраста.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсичность цефотаксима очень низкая. После внутривенного введения LD₅₀ у мышей и крыс составляет от 9 до 11 г/кг массы тела. После подкожного введения LD₅₀ у 7-дневных мышей и крыс составляет от 6,1 до 7,4 г/кг массы тела, а у самок мышей 18,7 г/кг массы тела.

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности или репродуктивной токсичности.

Цефотаксим проходит через плаценту. Во время родов после внутривенного введения 1 г цефотаксима в сыворотке крови пуповины в первые 90 минут после введения концентрация цефотаксима составила 14 мкг/мл, затем упала примерно до 2,5 мкг/мл к концу второго часа после введения. В околоплодных водах максимальная концентрация составила 6,9 мкг/мл через 3-4 часа. Это значение превышает МПК для большинства грамотрицательных бактерий.

Мутагенный потенциал

Исследования *in vivo* клеток костного мозга крыс и мышей не выявили мутагенных свойств цефотаксима.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость

Цефотаксим несовместим со следующими препаратами:

- раствор натрия гидрокарбоната;
- растворы со значением pH выше 7;
- аминогликозиды.

Цефотаксим не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением совместимых с цефотаксимом растворов (см. раздел 6.6).

Несовместимость с другими антибактериальными/химиотерапевтическими средствами

Вследствие физико-химической несовместимости цефотаксим и аминогликозиды не следует смешивать в одном шприце или инфузионном растворе. При необходимости одновременного применения цефотаксима и аминогликозидов данные лекарственные препараты следует вводить через разные системы и в разные места.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

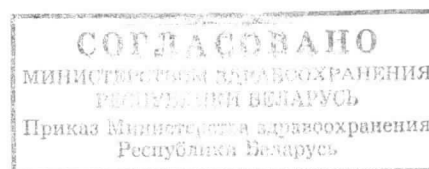
Восстановленный раствор хранению не подлежит (см. раздел 6.4).

После разведения раствор для инфузий хранить в течение 24 часов (см. раздел 6.4).

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

06766 - 2016



Хранить в недоступном для детей месте.

Условия хранения восстановленных и разведенных растворов

Восстановленный раствор хранению не подлежит, готовый раствор для инъекций следует использовать сразу после приготовления.

После разведения раствор для инфузий сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8°C, однако с микробиологической точки зрения раствор для инфузий подлежит немедленному применению. Если раствор для инфузий не использован сразу после приготовления, длительность и условия хранения являются ответственностью работника и не должны превышать 24 часа при температуре 2-8°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг или 1000 мг во флаконы. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку. *Упаковка для стационаров:* 20 флаконов или 40 флаконов с одним листком-вкладышем в групповые коробки.

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

Данный лекарственный препарат предназначен только для однократного применения.

Готовый раствор после разведения следует использовать только в том случае, если раствор является прозрачным и не содержит частиц.

Весь оставшийся лекарственный препарат и другие отходы необходимо утилизировать в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Правила приготовления готового раствора

После добавления во флакон растворителя его следует встряхивать до растворения лекарственного препарата, через 1-2 минуты раствор станет прозрачным желтоватого цвета. Для применения пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы.

Внутривенные инъекции

500 мг, 1000 мг и 2000 мг цефотаксима растворяют как минимум в 2 мл, 4 мл и 10 мл воды для инъекций соответственно, затем вводят внутривенно в течение 5 минут.

Внутривенные инфузии

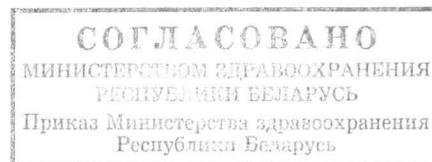
Для внутривенной инфузии лекарственный препарат растворяют в воде для инъекций (так же как для внутривенных инъекций). После начального растворения лекарственный препарат следует развести до 50-100 мл в одном из растворителей: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера лактатный. Капельное введение проводится в течение 20-60 минут.

Растворы цефотаксима натрия демонстрируют максимальную стабильность в диапазоне pH 5-7. Растворы цефотаксима натрия не следует смешивать со щелочными растворами, имеющими pH выше 7, такими как натрия бикарбонат или растворы, содержащие аминофиллин.

Растворы цефотаксима не следует смешивать с растворами аминокликозидов. Если цефотаксим и аминокликозиды применяются одновременно у одного и того же пациента, их надо вводить отдельно, а не в виде смешанной инъекции/инфузии (см. разделы 6.2 и 6.6).

Внутривенное введение является предпочтительным для пациентов с бактериемией, бактериальным сепсисом, перитонитом, менингитом или другими тяжелыми или опасными для жизни инфекциями или для пациентов, которые могут иметь высокие риски из-за пониженной резистентности в результате таких отягощающих факторов, как недостаточное питание, травмы, хирургические вмешательства, сахарный диабет, сердечная недостаточность или злокачественные опухоли, особенно на фоне шока или его угрозы.

06766-2016



Внутримышечные инъекции

500 мг и 1000 мг цефотаксима растворяют в 2 мл и 4 мл воды для инъекций соответственно. Полученный раствор вводят глубоко в ягодичную мышцу. Не рекомендуется вводить более 4 мл с одной стороны.

Индивидуальные дозы в 2 г могут применяться внутримышечно, если доза разделена и вводится внутримышечно в различные места.

Если суточная доза цефотаксима превышает 2 г или кратность введения цефотаксима составляет более двух раз в день, рекомендуется внутривенное введение.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 04.09.2002 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА