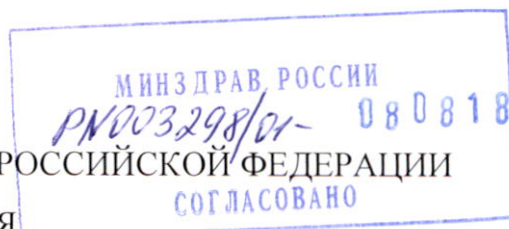


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ



ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Максифеф[®]

порошок для приготовления раствора

для внутривенного и внутримышечного введения, 0.5 г, 1.0 г

ООО «ПФК «Пребенд», Россия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «__» 08.08.18 г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Максифеф [®]	Торговое наименование: Максифеф [®]
Международное непатентованное название: цефепим	Международное непатентованное или группировочное наименование: цефепим
Химическое название: 1-[[7- [[[(2амино-4- тиазолил)(метоксиимино)ацетил]ами- но]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азаби- цикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил]-1-ме- тилпирролидиния гидроксид (внутренняя соль)	Раздел удален
Способ применения и дозы Внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м). <i>Взрослые и дети с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек.</i> Внутривенно (в/в) в виде инфузий продолжительностью не менее 30 мин или внутримышечно (в/м).	Способ применения и дозы Внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м). Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. <i>Внутривенное введение</i> рекомендовано для пациентов с тяжелыми или угрожающими

При легких и среднетяжелых инфекциях мочевыводящих путей – 0,5 - 1 г в/в или в/м каждые 12 ч.; при легких и среднетяжелых инфекциях других локализаций – 1 г в/в или в/м каждые 12 ч.; при тяжелых инфекциях – 2 г в/в каждые 12 ч.; при очень тяжелых и угрожающих жизни инфекциях – 2 г в/в каждые 8 ч. Средняя продолжительность курса терапии Максицефом® составляет 7-10 дней.

Дети от 2 мес с массой тела до 40 кг.

Обычная рекомендованная доза при осложненных или неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии составляет 50 мг/кг 2 раза в сутки; при тяжелых инфекциях и фебрильной нейтропении – по 50 мг/кг 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза не должна превышать 2 г.

Средняя продолжительность курса терапии Максицефом® составляет 7-10 дней. При лечении фебрильной нейтропении введение Максицефа® продолжают 7 дней или до разрешения нейтропении.

Пациенты с нарушением функции почек. При почечной недостаточности

жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока.

Взрослые и дети с массой тела более 40 кг при нормальной функцией почек

При легких и среднетяжелых инфекциях мочевыводящих путей – 0,5 - 1 г в/в или в/м каждые 12 ч;

При легких и среднетяжелых инфекциях других локализаций – 1 г в/в или в/м каждые 12 ч;

При тяжелых инфекциях – 2 г в/в каждые 12 ч;

При очень тяжелых и угрожающих жизни инфекциях – 2 г в/в каждые 8 ч.

Средняя продолжительность курса терапии Максицефом® составляет 7-10 дней.

При тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение. В случае лечения фебрильной нейтропении обычная продолжительность лечения составляет 7 дней или до исчезновения нейтропении.

Профилактика инфекций при хирургических операциях:

за 60 минут до начала хирургической операции в/в в виде инфузии вводят 2 г препарата в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии пациенту вводят 0,5 г метронидазола в/в. Раствор метронидазола готовят в

требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина. Исходная доза Максицефа® должна быть такой же, как и для больных с нормальной функцией почек. Рекомендуемые поддерживающие дозы представлены в таблице.

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
>50	(Обычная доза (в зависимости от тяжести инфекции), коррекции не требуется)			
	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	0,5 г каждые 12 ч
30-50	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч
11-29	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч
≤10	1 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч
<u>Пациенты на гемодиализе*</u>	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч

*- Для больных, находящихся на гемодиализе: в первые сутки – нагрузочная доза 1 г, затем 0,5 г каждые 24 ч при всех инфекциях,

соответствии с инструкцией по его применению.

Вследствие фармацевтической несовместимости растворы метронидазола и цефепима их не следует смешивать в одном флаконе. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть. Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций, через 12 часов после первой дозы, рекомендуется повторное введение цефепима в той же дозе с последующим введением метронидазола.

Дети от 2 месяцев с массой тела до 40 кг

При инфекциях мочевых путей, инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг каждые 12 часов в течение 10 дней. В случае тяжелых инфекций – каждые 8 часов. Пациентам с фебрильной нейтропенией, септицемией, бактериальным менингитом следует вводить 50 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней.

Пациенты с нарушением функции почек

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

кроме фебрильной нейтропении, при которой поддерживающая доза составляет 1 г каждые 24 ч.

В дни диализа Максицеф® следует вводить по окончании процедуры диализа. По возможности, препарат следует вводить каждый день в одно и то же время.

Данные по применению препарата у детей с сопутствующей хронической почечной недостаточностью (ХПН) отсутствуют, однако, учитывая сходство фармакокинетики у детей и у взрослых, режим дозирования (уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями) у детей с хронической почечной недостаточностью сходен с режимом дозирования у взрослых.

Внутримышечное введение

Для в/м введения стерильный порошок Максицефа® растворяют в стерильной воде для инъекций, 0,9% растворе натрия хлорида, 0,5% или 1% растворе лидокаина. Следующие минимальные количества растворителя добавляют непосредственно во флакон с сухим порошком антибиотика:

Флакон, содержащий 0,5 г Максицефа®
1,3 мл растворителя

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:

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

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			
более 60	(Обычная доза (в зависимости от тяжести инфекции), коррекции 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
≤10	0,25 г каждые 24 ч	0,25 г каждые 24 ч	0,5 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч
Пациенты на	0,5 г кажд	0,5 г кажд	0,5 г кажд	0,5 г кажд

Флакон, содержащий 1,0 г Максицефа®
2,4 мл растворителя

Полученный раствор, примерная
концентрация цефепима в котором
280 мг/мл, 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.

Внутривенное введение

Для в/в струйного введения Максицеф®
растворяют в стерильной воде для
инъекций, 0,9% растворе натрия
хлорида или 5% растворе декстрозы.

Следующие минимальные количества
растворителя добавляют
непосредственно во флакон с сухим
порошком антибиотика:

Флакон, содержащий 0,5 г Максицефа®
5 мл растворителя

Флакон, содержащий 1,0 г Максицефа®
10 мл растворителя

Полученный раствор, примерная
концентрация цефепима в котором
100 мг/мл, вводят в/в медленно, в
течение 3-5 мин; возможно введение

гемодиализ е*	ые 24 ч	ые 24 ч	ые 24 ч	ые 24 ч
------------------	------------	------------	------------	------------

*- Для пациентов, находящихся на
гемодиализе: в первые сутки нагрузочная
доза 1 г, затем 0,5 г каждые 24 часа при всех
инфекциях, кроме фебрильной
нейтропении, при которой
поддерживающая доза составляет 1 г
каждые 24 часа.

В дни гемодиализа препарат следует
вводить по окончании гемодиализа. По
возможности, препарат следует вводить в
одно и то же время каждый день.

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

При непрерывном амбулаторном
перитонеальном диализе препарат можно
использовать в исходных рекомендованных
дозах 500 мг, 1 г или 2 г, в зависимости от
тяжести инфекции, с интервалами между
введениями – 48 часов.

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 формулам:

через специальный узел или порт для инъекций системы для в/в инфузий, если больной получает жидкости парентерально.

Для в/в капельного введения 0,5 г Максицефа® растворяют в 5 мл, 1 г – в 10 мл стерильной воды для инъекций, 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы. Полученный раствор добавляют во флакон, содержащий 50-100 мл совместимой инфузионной среды. Вводят через систему для в/в инфузий в течение не менее 30 минут. Растворы Максицефа® совместимы с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором декстрозы; раствором для инфузий, содержащим 0,45% натрия хлорида и 5% декстрозы; раствором для инфузий, содержащим 0,9% натрия хлорид и 5% декстрозы; 5% раствором декстрозы в растворе Рингера с лактатом.

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

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

Пациенты с нарушением функции печени:

коррекции дозы не требуются.

Приготовление и введение растворов препарата

Внутримышечное введение

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

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

	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл)
в/м введение 500 мг/фла	1,5	2,2	230

кон			
1 г/флак он	3,0	4,4	230

Внутривенное введение

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

Для в/в капельного введения

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

	Объем раство ра для разведе ния (мл)	Приблизите льный объем полученног о раствора (мл)	Приблизите льная концентрац ия цефепима (мг/мл)
в/в введен ие 500 мг/фла кон	5	5,7	90
1 г/флак он	10	11,4	90

Побочное действие

Максифеф® обычно хорошо переносится.

Нежелательные лекарственные реакции наблюдаются редко и носят транзиторный характер.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, анафилактоидные реакции, лихорадка, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, диспепсия, псевдомембранозный колит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боль за грудиной, тахикардия, периферические отеки, одышка.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны центральной нервной

Растворы препарата с концентрацией 1-40 мг/мл совместимы со следующими парентеральными растворами: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций; 5 % и 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 лактакт.

Побочное действие

Наиболее часто отмечаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Ниже перечислены побочные эффекты по органам и системам в соответствии с их частотой: очень частые (≥ 10 %); частые (≥ 1 % и < 10 %); нечастые ($\geq 0,1$ % и < 1 %); редкие ($\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %); частота неизвестна (нет данных о частоте развития данного побочного эффекта).

Инфекции: нечасто – кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции; редко – кандидозы.

Аллергические реакции: часто – высыпания на коже; нечасто – эритема, крапивница, кожный зуд; редко – анафилактические реакции; частота неизвестна – анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона,

системы: головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, беспокойство, спутанность сознания, судороги.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, в т.ч. нейтропения; анемия, панцитопения, кроветворение.

Местные реакции: флебит после в/в введения, гиперемия и болезненность в местах в/м инъекций.

Изменения со стороны лабораторных показателей: гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» ферментов – аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, ложноположительная проба Кумбса; увеличение протромбинового времени.

Со стороны органов мочевыделительной системы: токсическая нефропатия.

Прочие: астения, повышенная потливость, боль в горле, боль в спине, вагинит, орофарингеальный кандидоз.

ангионевротический отек.

Со стороны центральной нервной системы: нечасто – головная боль; редко – судороги, парестезии, дисгезии, головокружение; частота неизвестна – (пострегистрационный опыт):

энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус. Несмотря на то, что большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали цефепим в дозах выше рекомендованных, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности.

Со стороны сосудов: редко – вазодилатация; частота неизвестна – кровоточивость.

Со стороны респираторной системы: редко – одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, нечасто – тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит); редко – абдоминальные боли, запор; частота неизвестна – нарушения пищеварения.

Особые указания При возникновении диареи во время лечения Максицефом[®] следует проявлять настороженность ввиду возможного развития	<i>Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна</i> – почечная недостаточность, токсическая нефропатия. <i>Общие реакции и реакции в месте введения: часто</i> – флебит в месте введения, боль в месте введения, <i>нечасто</i> – повышение температуры и воспаление в месте введения; <i>редко</i> – озноб. <i>Прочие: редко</i> – генитальный зуд, изменение вкуса, вагинит, эритема, ложноположительная проба Кумбса без гемолиза. <i>Изменения со стороны лабораторных показателей: часто</i> – повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбопластинового времени; <i>нечасто</i> – повышение азота мочевины в крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения; <i>частота неизвестна</i> – апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз. Особые указания При наличии факторов, способных вызвать нарушение функции почек, требуется корректировка дозы цефепима с целью компенсации уменьшенной скорости
---	---

псевдомембранозного колита. Если диагноз антибиотик-ассоциированной диареи или псевдомембранозного колита установлен, следует немедленно прекратить введение Максицефа® и назначить соответствующее лечение.

Максицеф® может применяться в виде монотерапии до идентификации микроорганизма-возбудителя. У больных с вероятной смешанной аэробноанаэробной инфекцией можно начинать лечение Максицефом® в комбинации с препаратом, воздействующим на анаэробы.

Как и в случае других антибиотиков, применение Максицефа® может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры и развитию суперинфекции.

Возможна ложноположительная проба Кумбса и ложноположительный результат теста на глюкозу в моче.

При длительном лечении необходим регулярный контроль периферической крови, показателей функционального состояния печени и почек.

выведения препарата с мочой. Режим дозирования зависит от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При слабых или умеренных 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.

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 «Побочное действие»: *Пострегистрационный опыт*).

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.

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у пациента аллергической реакции на цефепим и 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 анафилактической реакции (анафилактического шока) следует немедленно прекратить введение препарата; может потребоваться применение эпинефрина и другой поддерживающей терапии.

При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости

микроорганизмов-возбудителей.

Устойчивость микроорганизмов может изменяться с течением времени и географического положения. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму следует провести соответствующие тесты. Цефепим может применяться в виде монотерапии до идентификации микроорганизма-возбудителя, так как он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При риске смешанной аэробно/анаэробной инфекции (особенно, когда могут присутствовать нечувствительные к цефепиму микроорганизмы) лечение препаратом цефепим в комбинации с препаратом, действующим на анаэробы, можно начинать до идентификации возбудителя. После идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам лечение следует проводить в соответствии с результатами тестов.

Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Максицеф® может приводить к колонизации нечувствительной

микрофлорой. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

При применении практически всех антибиотиков широкого спектра действия возможно развитие *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDAD), которая может протекать как в лёгкой форме, так и в тяжелой, вплоть до летального исхода.

При возникновении диареи во время лечения необходимо подтвердить диагноз CDAD. Следует тщательно наблюдать за больным на предмет развития CDAD, поскольку регистрировались случаи ее возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибиотиков. При подозрении или подтверждении CDAD необходимо прекратить применение антибиотиков, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridium difficile*. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

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

ферментативных тестах (с глюкозооксидазой). В связи с этим для определения глюкозы в моче рекомендуется применять ферментные тесты с глюкозооксидазой.

Генеральный директор
ООО «ПФК «Пребенд»



И.А. Комков