

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

Максиктам-АФ, 1000 мг+1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефепим + [сульбактам].

Каждый флакон содержит 1000 мг цефепима (в виде смеси цефепима гидрохлорида моногидрата с L-аргинином) и 1000 мг сульбактама (в виде натриевой соли).

Вспомогательные вещества, которые надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Мелкокристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Максиктам-АФ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к цефепиму + [сульбактаму] микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;
- инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения;
- профилактика инфекций при проведении хирургических операций.

Препарат Максиктам-АФ показан к применению у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к цефепиму + [сульбактаму] микроорганизмами:

- пневмония;

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Режимы дозирования в зависимости от заболевания, массы тела и возраста пациента указаны в пересчете на цефепим!

Взрослые

Взрослые с нормальной функцией почек

Инфекции мочевых путей, легкой и средней тяжести	500 мг-1000 мг в/в или в/м	каждые 12 часов
Другие инфекции, легкой и средней тяжести	1000 мг в/в или в/м	каждые 12 часов
Тяжелые инфекции*:	2000 мг в/в	каждые 12 часов

*Пациентам, получающим препарат Максиктам-АФ, может потребоваться дополнительное введение цефепима.

Рекомендуемая максимальная суточная доза цефепима составляет 6000 мг, сульбактама – 4000 мг.

Обычная продолжительность лечения составляет 7–10 дней; при тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

В случае лечения фебрильной нейтропении обычная продолжительность терапии составляет 7 дней или до исчезновения нейтропении.

Профилактика инфекций при проведении хирургических операций

За 60 минут до начала хирургической операции вводят внутривенно в виде инфузии 4000 мг препарата Максиктам-АФ (2000 мг цефепима), в течение 30 минут. Сразу после окончания инфузии пациенту вводят 500 мг метронидазола внутривенно. Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение цефепима + [сульбактама] в той же дозе с последующим введением метронидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррективная доза цефепима и сульбактама с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата почками. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. При легкой или средней степенях тяжести нарушений функции почек начальная доза препарата такая же, как при нормальной функции почек. Рекомендуемые поддерживающие дозы в пересчете на цефепим в зависимости от клиренса креатинина (КК) представлены в таблице ниже.

Клиренс креатинина для мужчин рассчитывают, исходя из концентрации сывороточного креатинина по формуле:

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

Клиренс креатинина для женщин рассчитывают по той же формуле, умножив полученное значение на 0,85.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы		
	обычная доза, корректировки не требуется		
> 50	2000 мг каждые 12 ч	1000 мг каждые 12 ч	500 мг каждые 12 ч
30 - 50	2000 мг каждые 24 ч	1000 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
10-29	1000 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
< 10	500 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе*	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч

* Для пациентов на гемодиализе рекомендуется следующее уменьшение дозы цефепима: 1000 мг в первый день лечения и затем по 500 мг каждые 24 часа в день при всех инфекциях, за исключением фебрильной нейтропении, при наличии которой, доза препарата составляет 1000 мг каждые 24 часа.

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

При гемодиализе в течение 3 ч из организма удаляется приблизительно 68 % введенной дозы цефепима.

При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах по цефепиму: 500 мг, 1000 мг или 2000 мг, в зависимости от тяжести инфекции, с интервалами между введениями – 48 часов.

У пациентов с КК 15-30 мл/мин максимальная суточная доза сульбактама составляет 2000 мг (по 1000 мг каждые 12 ч), а у пациентов с КК < 15 мл/мин максимальная суточная доза сульбактама составляет 1 г (по 500 мг каждые 12 ч).

Дети с нарушениями функции почек

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети

Доза препарата Максиктам-АФ для детей не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу для взрослых: 2000 мг в/в в пересчете на цефепим, каждые 12 часов. Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

Дети с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек

Режим дозирования для детей с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек не отличается от режима дозирования для взрослых.

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 цефепима каждые 12 часов в течение 10 дней. Пациентам с фебрильной нейтропенией, септициемией, бактериальным менингитом, получающим цефепим + [сульбактам] в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефепима.

Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут. Информацию о применении у детей с нарушениями функции почек см. выше в подразделе «Особые группы пациентов».

Препарат Максиктам-АФ не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 2 месяцев в связи с риском, связанным с опасениями относительно безопасности и эффективности.

По показанию профилактика инфекций при проведении хирургических операций препарат Максиктам-АФ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат применяется внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м).

Внутривенное введение

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

Препарат можно вводить в виде внутривенной инъекции в течение от 3 до 5 минут или в виде инфузии в течение не менее 30 минут.

Внутримышечное введение

Доза до 1 г в пересчете на цефепим (объем растворителя до 3,0 мл) может быть введена как однократная инъекция. Максимальную дозу 2000 мг в пересчете на цефепим (объем растворителя до 6,0 мл) следует вводить в виде двух инъекций в разные места.

При использовании в качестве растворителя раствора лидокаина следует учитывать противопоказания, указанные в его инструкции по медицинскому применению.

Опыт внутримышечного введения препарата детям ограничен.

Профилактика инфекций при проведении хирургических операций у взрослых

Раствор метронидазола готовят в соответствии с инструкцией по его применению. Вследствие фармацевтической несовместимости метронидазола и цефепима их не следует смешивать в одном сосуде. Инфузионную систему перед введением метронидазола следует промыть.

Восстановленный раствор

Прозрачный бесцветный или от светло-желтого до желтого или коричневатого-желтого цвета раствор. Изменение цвета не влияет на активность препарата.

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим бета-лактамам антибиотикам, аргинину, сульбактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

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

Почечная недостаточность

При наличии факторов, способных вызвать нарушение функции почек, требуется коррекция дозы цефепима и сульбактама с целью компенсации уменьшенной скорости выведения препарата почками. Режим дозирования зависит от степени почечной недостаточности, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов (см. разделы 4.2 и 5.2).

При легкой или средней степенях тяжести нарушения 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.

Нейротоксичность

Как и при применении других представителей цефалоспоринов, в практике применения цефепима отмечались случаи развития у пациентов энцефалопатии (обычно обратимой) (спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонуса, судорог (в том числе бессудорожный эпилептический статус) и/или почечной недостаточности (см. раздел 4.8). Большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которым назначались дозы выше рекомендованных. Обычно симптомы нейротоксичности исчезали после прерывания лечения и/или после проведения гемодиализа, однако иногда они заканчивались летальным исходом. У пациентов с нарушением функции почек или при наличии других факторов, которые могут приводить к замедлению выведения цефепима, следует скорректировать его дозу.

Цефепим + [сульбактам] следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).

Антибактериальная активность цефепима + [сульбактама]

При назначении эмпирического лечения необходимо принимать во внимание данные о приобретенной устойчивости микроорганизмов-возбудителей. Уровень устойчивости микроорганизмов может изменяться со временем и различаться в отдельных географических регионах. Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к цефепиму + [сульбактаму] следует провести соответствующие тесты. Препарат 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 + [сульбактаму] микроорганизмы) лечение препаратом в комбинации с другим 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 антибактериальных препаратов, лечение препаратом Максиктам-АФ может приводить к колонизации нечувствительной микрофлоры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер.

Clostridium difficile ассоциированная диарея

При применении практически всех антибактериальных препаратов 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 её возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибактериальных препаратов. При подозрении или подтверждении диагноза CDAD необходимо прекратить применение антибактериальных препаратов, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridium difficile*. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, в данной ситуации противопоказано.

Взаимодействие с серологическими тестами

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 Клининтест), но не в ферментных тестах (с глюкозооксидазой). В связи с этим для определения глюкозы в моче рекомендуется применять ферментные тесты с глюкозооксидазой.

Во время терапии цефалоспоринами возможно появление ложноположительной пробы Кумбса.

Цефепим + [сульбактам] следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колитом).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 98,6 мг (более 4 ммоль) натрия на 1000 мг цефепима + 1000 мг сульбактама.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение с бактериостатическими антибактериальными препаратами может снизить эффект бета-лактаминового антибиотика.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и контролируемых клинических исследований у беременных женщин не проводилось. При беременности следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Цефепим и сульбактам обнаруживаются в грудном молоке. В период грудного вскармливания следует применять препарат только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, учитывая возможность развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Инфекции и инвазии: кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальные инфекции, кандидозы.

Нарушения со стороны иммунной системы: высыпания на коже, эритема, крапивница, зуд, анафилактические реакции, анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, судороги, парестезии, дисгевзии, головокружение.

Нарушения со стороны сосудов: вазодилатация, кровотечения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: диарея, тошнота, рвота, колит (включая псевдомембранозный колит), абдоминальные боли, запор, нарушения пищеварения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: высыпания на коже, крапивница, зуд, генитальный зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, токсическая нефропатия.

Общие реакции и реакции в месте введения: флебит в месте введения, боль в месте введения, повышение температуры и воспаление в месте введения, озноб, изменение вкуса.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, анемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени или частичного тромбoplastинового времени, повышение азота мочевины крови, креатинина сыворотки, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, ложноположительная проба Кумбса без гемолиза.

Данные пострегистрационных наблюдений: энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кому), 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных нежелательных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу.

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)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4 строение 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

+374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел./факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Тел.: +7 7172 78-98-28;

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21 92 88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Гемодиализ (в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек), поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакологическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины четвертого поколения.

Код АТХ: J01DE.

Механизм действия

Препарат Максиктам-АФ является комбинацией двух активных веществ – цефепима и сульбактама.

Цефепим – антибактериальное средство из группы цефалоспоринов IV поколения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Мишенями действия цефепима являются пенициллин-связывающие белки (ПСБ), наибольшее сродство антибиотик проявляет к ПСБ3, несколько меньшее к ПСБ2 и умеренное сродство к ПСБ1a и ПСБ1b грамотрицательных бактерий.

Сульбактам является необратимым ингибитором ряда широко распространенных бета-лактамаз, он не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseria spp.* и *Acinetobacter spp.*).

Фармакодинамические эффекты

Цефепим обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, перекрестная устойчивость с антибиотиками других групп отсутствует.

Способность сульбактама предотвращать разрушение пенициллинов и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов микроорганизмов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспоридами. Кроме того, сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому комбинация цефепим+сульбактам часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, чем применение только одного цефепима. Комбинация цефепим+сульбактам активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефепиму, а также ряда устойчивых к нему микроорганизмов.

Комбинация цефепим+сульбактам активна в отношении:

Грамположительных аэробов:

Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы); *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы); другие штаммы *Staphylococcus spp.*, включая *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы с промежуточной устойчивостью к

пенициллину – минимальная подавляющая концентрация от 0,1 до 1 мкг/мл); другие бета-гемолитические *Streptococcus spp.* (группы С, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D), *Streptococcus spp.* группы *Viridans*.

Примечание: *Enterococcus spp.* и стафилококки, резистентные к метициллину, устойчивы к действию большинства цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.

Грамотрицательных аэробов:

Acinetobacter calcoaceticus (подштаммы *anitratus*, *lwoffii*); *Acinetobacter baumannii*, *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 бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella spp.*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*; *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *Neisseria gonorrhoeae* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы); *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 spp.*, включая *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*; *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica*.

Примечание: цефепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, ранее известных как *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*.

Анаэробов: *Bacteroides spp.*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Prevotella melaninogenica* (известный как *Bacteroides melaninogenicus*); *Veillonella spp.*

Комбинация цефепим+сульбактам неактивна в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность цефепима составляет 100 %. Время достижения максимальной концентрации цефепима после в/в и в/м введения - к концу инфузии и 1–2 часа соответственно. Максимальная концентрация (C_{max}) при в/м введении в дозах 500 мг, 1000 мг и 2000 мг - 13,9, 29,6 и 57,5 мкг/мл соответственно; при в/в введении в дозах 500 мг, 1000 мг и 2000 мг – 39,1, 81,7 и 163,9 мкг/мл соответственно.

C_{max} сульбактама после в/в введения 1000 мг составила 236,8 мкг/мл, после в/м введения 500 мг - 19 мкг/мл.

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 плазмы крови составляет в среднем 16,4% и не зависит от концентрации цефепима в плазме крови. Сульбактам хорошо распределяется в различных тканях и жидкостях, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку и др.

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 2000 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) цефепима из организма составляет в среднем около 2 часов. Общий клиренс составляет в среднем 120 мл/мин. При внутривенном введении цефепима здоровым добровольцам в дозе 2000 мг каждые 8 часов в течение 9 дней кумуляции не наблюдалось.

Приблизительно 84% дозы сульбактама выводится почками. $T_{1/2}$ сульбактама составляет в среднем около 1 ч.

Пациенты с нарушениями функции почек

$T_{1/2}$ цефепима при почечной недостаточности увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом и клиренсом креатинина. При тяжёлых нарушениях функции почек, требующих проведения сеансов диализа, период полувыведения составляет в среднем 13 часов при гемодиализе и 19 часов при непрерывном перитонеальном диализе.

При нарушении функции почек выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (до 9,7 ч). Гемодиализ вызывал значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

При нарушенной функции почек требуется коррекция дозы препарата.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетика цефепима и сульбактама у пациентов с нарушенной функцией печени не изменяется. Коррекции дозы препарата для таких пациентов не требуется.

Пациенты старше 65 лет

После однократного внутривенного введения 1000 мг цефепима 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 пожилого возраста требуется коррекция дозы.

Фармакокинетику сульбактама изучали у пожилых людей с нарушением функции почек. По сравнению со здоровыми добровольцами у пожилых людей выявлено удлинение $T_{1/2}$, снижение клиренса и повышение объема распределения сульбактама.

Дети

Фармакокинетика цефепима исследовалась у детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократного введения дозы 50 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, а также после повторного введения цефепима (каждые 8–12 часов, в течение не менее 48 часов). После однократного внутривенного введения общий клиренс и объем распределения составляли 3,3 мл/мин/кг и 0,3 л/кг соответственно. Период полувыведения из организма составлял в среднем 1,7 часа. Выведение цефепима в неизменном виде почками составило 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 C_{max} цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляла в среднем 68 мкг/мл и достигалась в среднем за 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрация цефепима в плазме крови составляла в среднем 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефепима после внутримышечной инъекции составляла в среднем 82 %.

Концентрации цефепима в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей с бактериальным менингитом

Время (часы) после введения	Концентрация в плазме (мкг/мл)**	Концентрация в СМЖ (мкг/мл)**	Отношение концентрации в СМЖ/плазма крови**
--------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	--

0,5	$67,1 \pm 51,2$	$5,7 \pm 0,14$	$0,12 \pm 0,14$
1	$44,1 \pm 7,8$	$4,3 \pm 1,5$	$0,10 \pm 0,04$
2	$23,9 \pm 12,9$	$3,6 \pm 2,0$	$0,17 \pm 0,09$
4	$11,7 \pm 15,7$	$4,2 \pm 1,1$	$0,87 \pm 0,56$
8	$4,9 \pm 5,9$	$3,3 \pm 2,8$	$1,02 \pm 0,64$

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

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики сульбактама по сравнению с таковыми у взрослых. Средний $T_{1/2}$ составляет от 0,91 до 1,42 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин.

6.2 Несовместимость

Максиктам-АФ не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в подразделе 6.6.

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

6.3 Срок годности (хранения)

3 года.

Восстановленный раствор

Восстановленный раствор хранить не более 24 часов при комнатной температуре или в течение 48 часов – в холодильнике.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг + 1000 мг.

Количество препарата, содержащее 1000 мг + 1000 мг действующих веществ, помещают во флаконы из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми медицинскими бромбутилкаучуковыми, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными с пластмассовыми крышками типа «флип-офф».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1 флакон с препаратом и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Для стационаров:

По 10 или 50 флаконов с препаратом и равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона. На коробку наклеивают этикетку.

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

Приготовление раствора

Для в/в болюсного введения содержимое одного флакона препарата (2000 мг) растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида, вводят в течение 3-5 минут.

Для внутривенной инфузии приготовленный раствор совмещают с другими растворами для внутривенных инфузий (0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % или 10 % раствор декстрозы, максимальная концентрация 40 мг/мл) и вводят в течение не менее 30 минут.

Для в/м введения препарат растворяют в стерильной воде для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида, в 0,5 % или 1 % растворе лидокаина гидрохлорида (2000 мг – 3,0 мл).

При использовании в качестве растворителя раствора лидокаина следует учитывать противопоказания, указанные в его инструкции по медицинскому применению.

Как и все растворы для парентерального применения, перед введением приготовленные растворы препарата следует проверить на отсутствие видимых механических включений.

В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

Утилизация

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

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АлФарма»

127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино,
ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4.
Тел.: +7 495 744-30-00.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д.15-8, пом. I, оф. 61

Тел.: +7 495 142 24 87

Моб.: +7 901 369 45 95

Эл. почта: pv@farmakonadzor.com

В Республике Казахстан

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «ФАРМКОМПЛАЕНС»

117186, Москва, ул. Нагорная д.15-8, пом. I, оф.61

Тел. в Республике Казахстан: +7 701 769 79 58

Эл. почта: pv.kazakhstan@pharmcompliance.ru

В Кыргызской Республике

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «ФАРМКОМПЛАЕНС»

117186, Москва, ул. Нагорная д.15-8, пом. I, оф.61

Тел. в Кыргызской Республике: +996 555 70 18 25

Эл. почта: pv.kyrgyzstan@pharmcompliance.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Максиктам-АФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.