

## ДОМЕТАКСИМ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Торговое название препарата:** Дометаксим

**Действующее вещество (МНН):** цефотаксим

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг

**Состав:**

1 флакон содержит

*активное вещество:*

Цефотаксим натрия                    1048 мг,

эквивалентно Цефотаксиму        1000 мг

**Описание:** белый или бледно- желтый порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противомикробные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефотаксим

**Код АТХ:** J01DD01

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Дометаксим - это бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы цефалоспоринов III поколения, для парентерального применения. Дометаксим – это исключительно активный *in vitro* препарат против грамотрицательных организмов, чувствительных или устойчивых к цефалоспорином первого или второго поколения. По активности против грамположительных бактерий, он похож на других цефалоспоринов. Дометаксим - полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов действует бактерицидно за счет нарушения синтеза стенки бактерий. Он также устойчив к действию большинства β-лактамаз.

*Механизмы устойчивости:* устойчивость к цефотаксиму может быть вызвана образованием бета-лактамаз широкого спектра, которые могут эффективно гидролизовать лекарственный препарат за счет индукции и/или активации ферментов AmpC, включения механизмов непроницаемости или выведения. В одном микроорганизме может действовать, более чем один из этих возможных механизмов.

*Чувствительность патогенных возбудителей к цефотаксиму*

Следующие микроорганизмы показали *in vitro* чувствительность к цефотаксиму. *Грамположительные стафилококки*, включая коагулазо-положительные, коагулазо-отрицательные и штаммы, продуцирующие пенициллиназу, бета-гемолитические и другие Streptococci, такие как Streptococcus mitis (viridans), многие штаммы Enterococci, например Streptococcus faecalis, являются относительно устойчивыми), Streptococcus (Diplococcus) pneumonia, Clostridium spp.

*Грамм-отрицательные:* Escherichia coli, Haemophilus influenzae (включая штаммы, устойчивые к ампициллину), Klebsiella spp., Proteus spp. (как индолный, так и неиндолный), Enterobacter spp., Neisseria spp. (включая штаммы N. gonorrhoea, продуцирующие В-лактамазу), Salmonella spp. (включая Sal. typhi), Shigella spp., Providencia spp., Serratia spp., Citrobacter spp.

Цефотаксим часто показывает активность против Pseudomonas и Bacteroides species, хотя некоторые штаммы Bacteroides fragilis являются резистентными к нему.

Существует доказательство синергизма между Цефотаксимом и антибиотиками группы аминогликозидов, такими как гентамицин против некоторых видов грамотрицательных бактерий, включая некоторые штаммы Pseudomonas. В исследованиях *in vitro* антагонизм

между этими группами лекарственных препаратов не отмечался. При тяжелых инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.* показано добавление антибиотика из группы аминогликозидов.

### **Фармакокинетика**

После внутривенного струйного введения 1000 мг цефотаксима, его средняя пиковая концентрация в плазме крови обычно составляет от 81 до 102 мкг / мл. При введении доз 500 мг и 2000 мг плазменные концентрации достигали 38 и 200 мкг /мл, соответственно. Не отмечалось кумулятивных эффектов после введения цефотаксима в течение 10 -14 дней (внутривенно 1000 мг или внутримышечно 500 мг). В стабильном состоянии, через 30 мин после внутривенного введения цефотаксима, объем распределения составляет 21,6 л / 1,73 м<sup>2</sup> после 1 г. Концентрации цефотаксима определялись неселективным методом в широком диапазоне тканей и жидкостей организма человека. При отсутствии воспаления мозговых оболочек, отмечалась низкая концентрация цефотаксима в цереброспинальной жидкости, у детей с менингитом - между 3 и 30 мкг/мл (так как обычно он проникает через гематоэнцефалический барьер при уровне патогена выше верхней пороговой концентрации). После введения цефотаксима в дозе 1 – 2 г., достигается концентрация (0,2-5,4 мкг/мл), угнетающая большинство грамотрицательных бактерий в гнойной мокроте, бронхиальном секрете и плевральной жидкости. После обычных терапевтических доз, данная концентрация одинаково эффективна против большинства чувствительных микроорганизмов и достигает ткани женских репродуктивных органов, ткань простаты, интерстициальную жидкость, ткань почек, перитонеальную жидкость, содержимое желчного пузыря. Высокие концентрации цефотаксима и дезацетилцефотаксима создаются в желчи. Перед экскрецией, цефотаксим частично метаболизируется. Главный метаболит цефотаксима – десацетилцефотаксим, он микробиологически активен. Наибольшие дозы цефотаксима выделяется с мочой примерно на 60% в неизменном виде и еще 24% - в виде десацетилцефотаксима. Плазменный клиренс, как сообщается, составляет от 260 до 390 мл /мин, почечный клиренс от 145 до 217 мл/мин. После внутривенного введения цефотаксима здоровым взрослым, период полувыведения составляет от 0,9 до 1,14 часа, а период полувыведения дезацетил-метаболита - около 1,3 часа. У новорожденных, фармакокинетика зависит от гестационного и хронологического возраста. Период полувыведения одинаков и у недоношенных детей, и у доношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении. При тяжелом нарушении функции почек, период полувыведения цефотаксима увеличивался минимально до 2,5 часов, тогда как у дезацетилцефотаксима - примерно до 10 часов.

### **Показания к применению**

Препарат Дометаксим предназначен для лечения заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- септицемия
- инфекции респираторного тракта, такие как острый и хронический бронхит, бактериальная пневмония, бронхит, абсцесс легкого и послеоперационные инфекции грудной полости
- инфекции мочевыводящих путей, такие как острый и хронический пиелонефрит, цистит и бессимптомная бактериурия
- инфекции кожи и мягких тканей
- перитонит и раневые инфекции
- инфекции костей и суставов, такие как остеомиелит, септический артрит
- акушерские и гинекологические инфекции, такие как воспалительное заболевание органов малого таза
- гонорея (особенно когда пенициллин не переносится или не эффективен)
- менингит, другие бактериальные инфекции, чувствительные к препарату, подходящие для парентеральной терапии антибиотиками

- болезнь Лайма
- профилактика инфицирования при хирургических операциях (относящиеся к инфицированным, потенциально инфицированным или чистым с угрозой серьезных последствий инфекции).

### **Способ применения и дозы**

Внутримышечно или внутривенно (струйно, капельно). Доза, способ и частота введения должны определяться тяжестью инфекции, чувствительностью возбудителя и состоянием пациента. Лечение можно начать до получения результатов теста на определение чувствительности.

*Взрослые:* рекомендуемая доза составляет 1 г. каждые 12 часов. Однако дозировка может меняться в зависимости от тяжести инфекции, чувствительности возбудителя и состояния пациента. Терапия может быть начата до того, как будут известны результаты тестов на чувствительность. При тяжелом течении заболеваний доза может быть увеличена до 12 г. в сутки, разделенная на 3-4 введения. Для инфекций, вызванных чувствительными видами *Pseudomonas*, обычно требуется ежедневная доза более 6 г.

*Профилактическое применение препарата для предупреждения послеоперационного инфицирования:* лучшая защита обеспечивается за счет создания достаточных местных концентраций препарата в тканях, в которых может ожидать инфицирование. Поэтому, 1 г. препарата Дометаксим должен быть введен внутримышечно за 30-90 минут до операции. Если необходимо, его продолжают вводить и в послеоперационном периоде. Лечение обычно отменяют в первые 24 часа от момента назначения. Продленное применение любого антибиотика при большинстве хирургических операций не уменьшает частоту последующего инфицирования.

*Дети:* обычная дозировка составляет 100-150 мг/кг/день, разделенная на 2-4 введения, однако при очень тяжелой инфекции могут потребоваться дозы до 200 мг/кг/день.

*Новорожденные:* рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг/день, разделенная на 2-4 введения. При тяжелых инфекциях - 150-200 мг/кг/день, разделенная на 2-4 введения.

*Гонорея:* однократная доза 1 г., введенная внутримышечно или внутривенно.

*Почечная недостаточность:* при тяжелой почечной недостаточности (СКФ <5 мл/мин = креатинин сыворотки приблизительно 751 ммоль/л) в связи с внепочечной элиминацией цефотаксима, необходимо уменьшить дозу цефотаксима. После начальной нагрузочной дозы 1 г., суточную дозу необходимо уменьшить вдвое без изменения частоты дозирования, т. е. вместо 1 г. каждые двенадцать часов уменьшаем до 0,5 г. каждые двенадцать часов, вместо 1 г. каждые восемь часов назначаем по 0,5 г. каждые восемь часов, вместо 2 г. каждые восемь часов назначаем по 1 г. каждые восемь часов и т. д. Как и у всех других пациентов, дозировка может потребовать дополнительной коррекции в зависимости от динамики течения заболевания и общего состояния пациента.

*Печеночная недостаточность:* корректировка дозы не требуется.

*Внутримышечное введение:* содержимое флакона следует восстановить путем встряхивания с 4 мл стерильной воды для инъекций или стерильного 1% раствора лидокаина гидрохлорида, соответственно. Препарат вводится как глубокая внутримышечная инъекция.

***Лидокаин запрещен для применения в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте!***

*Внутривенное введение:* для струйной внутривенной инъекции содержимое флакона препарата Дометаксим 1 г. следует восстанавливать путем встряхивания с 10 мл стерильной воды для инъекций. Вводить необходимо медленно, в течение 3 - 5 минут. Необходимо помнить, что при постмаркетинговом наблюдении у отдельных пациентов отмечалась потенциально опасная для жизни аритмия, которая развивалась после быстрого внутривенного введения цефотаксима через центральный венозный катетер. С целью предупреждения этого состояния, необходимо препарат вводить медленно

(соблюдать рекомендуемую для инъекций или инфузий продолжительность времени введения препарата).

*Внутривенная инфузия:* содержимое флакона препарата Дометаксим 1 г. следует восстановить путем встряхивания с 10 мл стерильной воды для инъекций и затем разбавить в 40-100 мл одного из следующих инфузионных растворов: 0,9% хлорида натрия, 5% или 10 % глюкозы, 5% глюкозы и 0,9% хлорида натрия, лактата натрия или стерильной воды для инъекций. Внутривенная инфузия проводится в течение не менее 20-60 минут.

***Раствор препарата Дометаксим 1 г., разведенный в 1% растворе лидокаина, предназначенный для внутримышечного использования, нельзя вводить внутривенно!***

Рекомендуется вводить растворы препарата, сразу после их восстановления. Если это невозможно, восстановленные растворы могут храниться в холодильнике в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 ° С.

Цефотаксим и аминогликозиды не следует смешивать в одном шприце или инфузионном растворе. Препарат Дометаксим *нельзя* смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, из-за возможной несовместимости.

### **Побочные действия**

Классификация нежелательных побочных реакций по частоте развития: очень часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$  и  $<10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1\%$  и  $<1\%$ ); редко ( $\geq 0,01\%$  и  $<0,1\%$ ); очень редко  $<0,01\%$ ; частота неизвестна (на основании имеющихся данных невозможно оценить частоту развития побочного действия).

*Очень часто ( $\geq 10\%$ ):*

- боль в месте инъекции (при в/м введении).

*Нечасто ( $\geq 0,1\%$  и  $<1\%$ ):*

- лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения
- реакция Яриша-Герксаймера при лечении боррелиоза
- судороги
- диарея
- повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансферазы [АСТ], лактатдегидрогеназы [ЛДГ], гаммаглутамилтрансферазы [гамма-ГТ], щелочной фосфатазы [ЩФ]) и/или концентрации билирубина
- сыпь, зуд, крапивница
- снижение функции почек/повышение концентрации креатинина (особенно при назначении с аминогликозидами)
- лихорадка, воспалительные реакции в месте инъекции, включая флебит/тромбофлебит.

*Частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным):*

- суперинфекция
- недостаточность костномозгового кроветворения, панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия
- анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок
- головная боль, головокружение, энцефалопатия (например, нарушение сознания, аномальные движения)
- аритмии (вследствие быстрого струйного введения через центральный венозный катетер)
- тошнота, рвота, боль в животе, псевдомембранозный колит, кандидоз
- гепатит\* (иногда с желтухой)
- мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез

- острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
- системные реакции на лидокаин (при применении его в качестве растворителя).

#### *Реакция Яриша-Герксхаймера*

При лечении боррелиоза (болезнь Лайма) в первые дни лечения может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера. После несколько недель лечения боррелиоза возможно развитие одного или нескольких симптомов: кожная сыпь, зуд, лихорадка, лейкопения, повышение уровня печеночных ферментах, затрудненное дыхание, дискомфорт в суставах.

#### *Гепатобилиарные расстройства*

Возможно повышение уровня ферментов печени (ALAT, ASAT, LDH, гамма-GT и/или щелочной фосфатазы) и/или билирубина. Эти лабораторные отклонения редко превышали верхнюю границу нормы в два раза и вызывали закономерные нарушения работы печени, обычно с явлениями холестаза, чаще всего они были бессимптомными.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к цефалоспорином, цефотаксиму, пенициллину или любым бета-лактамам антибиотикам
- при наличии в анамнезе анафилактических реакций на антибиотики группы пенициллина из-за возможной перекрестной гиперчувствительности между пенициллинами и цефалоспоринами.

Препарат Дометаксим 1 г, разведенный в 1% растворе лидокаина нельзя применять:

- для внутривенного введения
- у детей и подростков
- у пациентов с гиперчувствительностью к лидокаину или другим местным анестетикам амидного типа
- при внутрисердечной блокаде (без установленного водителя ритма)
- у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью.

### **Лекарственные взаимодействия**

*Бактериостатические препараты:* одновременное применение с бактериостатическими антибактериальными препаратами, такими как тетрациклин и хлорамфеникол, может приводить к антагонистическому эффекту.

*Пробенецид:* задерживает экскрецию и повышает концентрацию цефалоспоринов (цефотаксима) в плазме крови, тем самым повышая эффективность цефотаксима в 2 раза и уменьшая почечный клиренс до половины терапевтической дозы. Из-за большого терапевтического индекса цефотаксима, корректировка дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. Изменение дозировки может потребоваться пациентам с почечной недостаточностью.

*Аминогликозиды и диуретики:* как и в случае с другими цефалоспоринами, цефотаксим может потенцировать нефротоксические эффекты нефротоксических препаратов, таких как как аминогликозиды или сильные диуретики (например, фуросемид). У этих пациентов необходимо контролировать функцию почек.

### **Особые указания**

*Анафилактические реакции:* серьезные, в том числе смертельные реакции гиперчувствительности, были зарегистрированы у пациентов, получавших цефотаксим. Если развивается реакция гиперчувствительности, лечение необходимо прекратить. Применение препарата Дометаксим строго противопоказано пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности немедленного типа к цефалоспоринам. Существует перекрестная чувствительность между пенициллинами и цефалоспоринами. Так как перекрестная аллергия возникает в 5-10% случаев, перед назначением

цефалоспоринов, необходимо предварительное изучение наличия гиперчувствительности к пенициллину и другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Применение препарата Дометаксим строго противопоказано пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности немедленного типа к цефалоспорином. Если возникает реакция гиперчувствительности, лечение необходимо прекратить.

*Астма и аллергическая предрасположенность:* цефотаксим следует с осторожностью применять у пациентов с аллергической предрасположенностью и бронхиальной астмой.

*Серьезные буллезные реакции:* при применении цефотаксима, сообщалось о случаях серьезных буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Если возникают реакции со стороны кожи и/или слизистых, перед продолжением лечения пациентам необходимо обратиться к врачу.

*Суперинфекция:* как и в случае с другими антибиотиками, применение препарата Дометаксим, особенно если оно длительное, может привести к разрастанию невосприимчивых организмов. Важное значение имеет повторная оценка состояние пациента. Если суперинфекция возникает во время терапии, следует принять соответствующие меры.

*Заболевания, вызванные Clostridium difficile:* диарея, особенно тяжелая и/или длительная, развивающаяся во время лечения или в первые недели после окончания лечения различными антибиотиками, особенно широкого спектра действия, может быть симптомом заболевания, вызванного *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которого, является псевдомембранозный колит. Диагноз этого редкого, но возможно фатального заболевания, подтверждается эндоскопически и/или гистологически. Важнейшим методом подтверждения диагноза псевдомембранозного колита служит обнаружение токсинов *Clostridium difficile* в кале. При подозрении на диагноз псевдомембранозного колита, следует сразу же прекратить введение препарата Дометаксима и немедленно начать специфическую антибиотикотерапию. Назначение препаратов, угнетающих перистальтику кишечника в таких случаях, противопоказано.

*Нарушения кроветворения:* во время лечения препаратом Дометаксимом может развиваться лейкопения, нейтропения и более редко – недостаточность костномозгового кроветворения, панцитопения и агранулоцитоз. При длительности лечения более 10 дней, необходимо контролировать количество форменных элементов крови. При наличии отклонений этих показателей крови от нормы, препарат следует отменить. Имеются сообщения о случаях, быстро возвращающейся к норме после прекращения лечения эозинофилии и тромбоцитопении, также отмечались случаи гемолитической анемии.

*Почечная недостаточность:* пациентам с почечной недостаточностью, дозировка должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью должны получать дозировки, рекомендованные в разделе «Способ применения и дозы». Следует проявлять осторожность, если Дометаксим применяют одновременно с аминогликозидами или другими нефротоксическими препаратами, поэтому этим пациентам, пожилым людям и лицам с нарушенной функцией почек необходимо контролировать функцию почек.

*Нейротоксичность:* высокие дозы бета-лактамов антибиотиков, включая цефотаксим, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, могут приводить к энцефалопатии (например, ухудшению сознания, непроизвольным движениям, судорогам). Если такие реакции отмечаются, перед продолжением лечения, пациентам необходимо обратиться к лечащему врачу.

*Меры предосторожности при введении:* при постмаркетинговом наблюдении у отдельных пациентов отмечалась потенциально опасная для жизни аритмия, которая развивалась после быстрого внутривенного введения цефотаксима через центральный венозный катетер. С целью предупреждения этого состояния, необходимо соблюдать рекомендуемое для инъекций или инфузий время введения.

*Влияние на лабораторные тесты:* во время лечения цефалоспорином (в том числе и

цефотаксимом) может отмечаться ложно положительный тест Кумбса.

Ложно положительная реакция на глюкозу может отмечаться с восстанавливающими активными веществами, но это не относится к специфическому методу с глюкозооксидазой.

*Соли натрия:* пациентам, нуждающимся в ограничении потребления натрия, следует учитывать, что содержание натрия в препарате Дометаксим составляет 48 мг /г.

#### ***Применение при беременности и в период лактации***

Безопасность цефотаксима при беременности человека не установлена. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие на репродуктивную токсичность. Не проводились адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. Цефотаксим проникает через плацентарный барьер, поэтому нельзя применять препарат Дометаксим во время беременности, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Цефотаксим проникает в грудное молоко человека, поэтому нельзя исключить его влияния на физиологическую кишечную флору грудного ребенка, приводящего к диарее, колонизации дрожжеподобными грибами и сенсбилизации организма. Если применение препарата Дометаксим для кормящей женщины необходимо, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекратить терапию Дометаксимом с учетом соотношения пользы грудного вскармливания и терапии для матери ребенка.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами***

Отсутствуют доказательства, что цефотаксим влияет на способность управлять автомашиной или проводить работы с движущимися механизмами. Цефотаксим иногда вызывает головокружение, что может повлиять на способность управлять автомашиной. Высокие дозы цефотаксима, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, могут вызывать энцефалопатию (с нарушением сознания, произвольными движениями, судорогами). Если появятся такие симптомы, до нормализации состояния, пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомашиной или проведения работ с механизмами.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* судороги, обратимая энцефалопатия (в случае введения больших доз, особенно у больных с почечной недостаточностью), тремор, повышенная нервно-мышечная возбудимость.

*Лечение:* отмена препарата, поддерживающее лечение, которое включает меры по ускорению выведения препарата и симптоматическое лечение побочных реакций (например, судорог). Антидот не известен. Уровень цефотаксима в сыворотке может быть уменьшен при гемодиализе или перитонеальном диализе.

#### **Форма выпуска**

*Первичная упаковка.* По 1000 мг активного вещества в бесцветных стеклянных флаконах.

*Вторичная упаковка.* По 10 флаконов, вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C!

Препарат после разведения стабилен в течение суток при температуре 2-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

2 года

Не использовать по истечении срокаа годности.

**Условия из аптек**

По рецепту

**Производитель:**

Balkanpharma-Razgrad AD, Болгария

**Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения**

Sprey Medical Ltd., Великобритания