

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « ____ » _____ 20 ____ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

**МЕГАСЕФ® 250
МЕГАСЕФ® 750**

Торговое название

МЕГАСЕФ® 250

МЕГАСЕФ® 750

Международное непатентованное название

Цефуроксим

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем (вода для инъекций 2 мл или 6 мл)

Состав

Один флакон содержит *активное вещество* - цефуроксима натрия 250.0 мг или 750.0 мг

Состав растворителя на одну ампулу - вода для инъекций: 2.0 мл для дозировки 250 мг или 6.0 мл для дозировки 750 мг

Описание

Белый или беловато-кремовый порошок, слегка гигроскопичен

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины второго поколения. Цефуроксим.

Код АТХ J01DC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После внутримышечной инъекции цефуроксима средние пиковые концентрации в сыворотке 27 мкг / мл для дозы 750 мг достигается в течение 30-60 минут после введения. После внутривенного введения 750 мг концентрации в сыворотке составляют примерно 50 мкг / мл, через 15 минут. AUC и C_{max} увеличиваются линейно с увеличением дозы в пределах диапазона одной дозы от 250 до 1000 мг после внутримышечного и внутривенного введения.

Биотрансформация. Цефуроксим не метаболизируется. Цефуроксим выделяется клубочковой фильтрацией и трубчатой секрецией. Период полувыведения сыворотки после внутримышечной или внутривенной инъекции составляет приблизительно 70 минут. Существует почти полное восстановление (от 85 до 90%) неизмененного цефуроксима в моче в течение 24 часов после введения. Большинство цефуроксима выделяется в течение первых 6 часов. Средний клиренс почек колеблется от 114 мл / мин / 1,73 м² после внутримышечного и внутривенного введения 250 мг.

Специальные популяции пациентов. Никаких различий в фармакокинетике цефуроксима не наблюдалось между мужчинами и женщинами после однократной инъекции болюса в 1000 мг цефуроксима в виде натриевой соли. После внутривенного и внутримышечного введения, распределение и выделение цефуроксима у пожилых пациентов аналогичны более молодым пациентам с эквивалентной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов более высокая вероятность почечной функции, следует соблюдать осторожность при выборе дозы цефуроксима, и контролировать функцию почек.

Педиатрия. Показано, что период полувыведения цефуроксима в сыворотке значительно удлиняется у новорожденных в соответствии с гестационным возрастом. Однако у детей старшего возраста (в возрасте > 3 недель) и у детей период полувыведения в сыворотке от 60 до 90 минут аналогичен таковому у взрослых.

Почечная недостаточность. Цефуроксим в основном выводится из почек. Как и у всех таких антибиотиков, у пациентов с заметно нарушенной функцией почек (то есть $Cl_{cr} < 20$ мл / мин). Цефуроксим эффективно удаляется гемодиализом и перитонеальным диализом.

Печеночная недостаточность. Поскольку цефуроксим в первую очередь выделяется почкой, не ожидается, что печеночная дисфункция скажется на фармакокинетике цефуроксима. Следовательно, пациентам с выраженным нарушением функции почек рекомендуется снизить дозировку препарата, чтобы компенсировать его более медленное выведение.

Фармакодинамика

Мегасеф[®] – цефалоспориновый антибиотик второго поколения широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Мегасеф[®] ацетирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая, таким образом, перекрестную сшивку пептидогликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки. Мегасеф[®] устойчив к действию многих

бактериальных бета-лактамаз, в результате чего он активен в отношении большинства видов, устойчивых к пенициллину и амоксициллину.

Мегасеф® активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамотрицательные бактерии: Escherichia coli, Haemophilus influenzae (включая виды, продуцирующие бета-лактамазы), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis (включая виды, продуцирующие бета-лактамазы), Neisseria gonorrhoeae (включая виды, продуцирующие бета-лактамазы), Salmonella spp., Shigella spp., Proteus mirabilis, Enterobacter spp.

Грамположительные бактерии: Staphylococcus aureus (включая виды, продуцирующие бета-лактамазы), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Определенные виды энтерококков, например Enterococcus faecalis, устойчивы к цефуроксиму.

Анаэробы: Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp.

Показания к применению

- отит, синусит, тонзиллит, фарингит
- внебольничная пневмония
- обострения хронического бронхита
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
- инфекции мягких тканей: воспаление подкожно-жировой клетчатки (целлюлит), рожистое воспаление и раневые инфекции
- внутрибрюшные инфекции
- профилактика инфекционных осложнений при операциях на желудочно-кишечном тракте (включая пищевод), при ортопедических операциях, операциях на сердце, сосудах и гинекологических операциях (включая кесарево сечение)
- при лечении и профилактике инфекций, где есть вероятность наличия анаэробные организмы будут встречаться, цефуроксим следует вводить с дополнительными соответствующими антибактериальными средствами.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутримышечного или внутривенного введения. В одну область внутримышечной инъекции вводить за 1 раз не более 750 мг.

Дозировка

Взрослые и дети весом ≥ 40 кг

Показание	Дозировка
Внебольничная пневмония и обострение хронического бронхита	750 мг каждые 8 часов (внутривенно или внутримышечно)
Инфекции мягких тканей: целлюлит, рожистое воспаление и раневые инфекции.	
Внутрибрюшные инфекции	
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	1,5 г каждые 8 часов (внутривенно или внутримышечно)
Тяжелые инфекции	750 мг каждые 6 часов (внутривенно) 1,5 г каждые 8 часов (внутривенно)
Профилактика при операциях на желудочно-кишечном тракте, гинекологических операциях (включая кесарево сечение) и ортопедических операциях.	1,5 г с индукцией анестезии. Можно дополнить двумя дозами по 750 мг (внутримышечно) через 8 часов и 16 часов
Профилактика при сердечно-сосудистых операциях и операциях на пищеводе	1,5 г с индукцией анестезии с последующим внутримышечным введением 750 мг каждые 8 часов в течение следующих 24 часов

Дети весом < 40 кг

	Младенцы и дети старше 3 недель и дети весом < 40 кг	Младенцы (с рождения до 3-х недель)
Внебольничная пневмония	От 30 до 100 мг/кг/день (внутривенно), вводимые в виде 3 или 4 разделенных доз; доза 60 мг/кг/день подходит для большинства инфекций	От 30 до 100 мг/кг/день (внутривенно), вводимые в виде 2 или 3 разделенных доз
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит		
Инфекции мягких тканей: целлюлит, рожистое воспаление и раневые инфекции		
Внутрибрюшные инфекции		

Нарушение функции почек

Цефуросксим выводится из организма в основном через почки. Следовательно, пациентам с выраженным нарушением функции почек рекомендуется снизить дозировку препарата Мегасеф[®], чтобы компенсировать его более медленное выведение.

Клиренс креатинина	T _{1/2} (ч)	Доза (мг)
--------------------	----------------------	-----------

> 20 мл/мин/1,73 м ²	1,7-2,6	Нет необходимости снижать стандартную дозу препарата (750 мг-1,5 г 3 раза в сутки)
10-20 мл/мин/1,73 м ²	4,3-6,5	750 мг два раза в день
< 10 мл/мин/1,73 м ²	14,8-22,3	750 мг один раз в день
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	3,75	В конце каждого сеанса диализа необходимо вводить внутривенно или внутримышечно дополнительную дозу, равную 750 мг; дополнительно к парентеральному введению цефуроксима натрия можно добавлять к раствору для перитонеального диализа (обычно 250 мг на каждые 2 л раствора для диализа).
Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся в отделении интенсивной терапии на непрерывном артериовенозном гемодиализе (CAVH) или на высокоскоростной гемофильтрации (HF)	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 мг два раза в день; если используется гемофильтрация с низкой скоростью, то применяются дозы, рекомендованные для пациентов с нарушением функции почек

Инструкция по приготовлению раствора для инъекций для внутримышечного и внутривенного введения

Добавить 2 мл воды для инъекций во флакон, содержащий 250 мг препарата, или 6 мл воды для инъекций во флакон, содержащий 750 мг препарата. Осторожно встряхнуть до образования непрозрачной суспензии.

Побочные действия

Побочные реакции случаются очень редко и имеют преходящий характер. Нежелательные реакции различаются по частоте согласно следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ - $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$.

Часто: нейтропения, эозинофилия, транзиторное повышение печеночных ферментов, реакции в месте инъекции (боль, тромбоз). Боль после внутримышечного введения чаще возникает при введении высоких доз, тем не менее, это не должно служить причиной для отмены лечения.

Нечасто: лейкопения, снижение концентрации гемоглобина, ложноположительный тест Кумбса, кожная сыпь, крапивница, зуд, расстройство желудочно-кишечного тракта, транзиторное повышение уровня билирубина (особенно у пациентов с предшествующей патологией печени).

Редко: повышенный рост грибов рода *Candida*, тромбоцитопения, лихорадка лекарственной этиологии.

Очень редко: гемолитическая анемия. Цефалоспорины относятся к классу антибиотиков, которые адсорбируются на поверхности мембран эритроцитов и взаимодействуют с антителами, направленными на данную лекарственную субстанцию, что может привести к ложноположительной реакции Кумбса либо гемолитической анемии, интестинальный нефрит, анафилаксия, кожный васкулит, псевдомембранозный колит, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, повышение уровня креатинина, азота мочевины и снижение клиренса креатинина.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному компоненту препарата или другим цефалоспориновым антибиотикам
- пациенты с известной гиперчувствительностью к цефалоспориновым антибиотикам
- тяжелая гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных веществ (пенициллины, монобактамы и карбапенемы)

Лекарственные взаимодействия

Как и другие антибиотики, препарат Мегасеф® может влиять на кишечную флору, приводя к снижению резорбции эстрогенов и снижению эффективности оральных контрацептивов.

Препарат Мегасеф® не влияет на тесты по определению глюкозурии, основанные на ферментных методах. Было выявлено незначительное влияние на снижение показателей методов Бенедикта, Фехлинга и Клинитеста, тем не менее, ложноположительных реакций не наблюдалось. В случае определения уровня глюкозы в крови с использованием гексокиназы или глюкозооксидазы, пациенты должны сообщить о том, что они применяют цефуроксим.

Мегасеф® не влияет количественное определение креатинина при помощи алкалина пикрата. Цефуроксим выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Одновременное применение с пробенецидом не рекомендовано. Одновременный прием с пробенецидом продлевает выведение антибиотика и повышает пиковый уровень в сыворотке.

Совместимость растворов. Раствор препарата Мегасеф® (5 мг/мл) в 5 % или 10 % растворе ксилитола может храниться до 24 часов при температуре не выше 25 °С. Мегасеф® совместим с водными растворами, содержащими до 1 % лидокаина гидрохлорида. Препарат Мегасеф® совместим с наиболее широко применяемыми инфузионными растворами.

При смешивании со следующими растворами препарат стабилен до 24 часов при комнатной температуре: 0.9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы для инъекций, 0.18 % раствор натрия хлорида и 4 % раствор декстрозы для инъекций, 5 % раствор декстрозы и 0.9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы и 0.45 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы и 0.225 % раствор натрия хлорида, 10 % раствор

декстрозы для инъекций, раствор Рингера, раствор Рингера лактат, М/6 натрия лактата раствор, раствор Хартмана.

Стабильность препарата Мегасеф® в 0.9 % растворе натрия хлорида и в 5 % растворе декстрозы не нарушается в присутствии гидрокортизона натрия фосфата.

Со следующими растворами препарат Мегасеф® совместим и стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре: гепарин (10 ЕД/мл и 50 ЕД/мл) в 0.9 % растворе натрия хлорида, хлорид калия (10 мЭк/л и 40 мЭк/л) в 0.9 % растворе натрия хлорида.

Особые указания

Сообщалось о серьезных, а иногда и смертельных реакциях гиперчувствительности при применении цефуроксима, как и в случае использования других беталактамных антибиотиков. В случае тяжелых реакций гиперчувствительности лечение цефуроксимом должно быть немедленно прекращено, и предприняты соответствующие меры. Перед началом лечения должно быть установлено, имеет ли пациент в анамнезе реакции гиперчувствительности на цефуроксим, на другие цефалоспорины или любые бета-лактамы антибиотиков. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с анафилактической реакцией на пенициллины и другие бета-лактамы антибиотиков в анамнезе. При одновременном приеме с аминогликозидами и диуретиками повышается риск возникновения нефротоксических эффектов, поэтому необходимо контролировать функцию почек при применении такой комбинации препаратов, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с заболеваниями почек и у пациентов, получающих препарат в высокой дозе. Как и в случае использования других антибиотиков, при применении цефуроксима возможный избыточный рост грибов рода *Candida*. Длительное использование препарата может привести к росту нечувствительных штаммов (*Enterococci*, *Clostridium difficile*), что может потребовать прекращения лечения. При лечении менингита препаратом Мегасеф® у некоторых детей отмечалось снижение слуха легкой и средней степени тяжести, при этом в цереброспинальной жидкости определялись положительные культуры *Haemophilus influenzae* через 18-36 часов терапии. Подобные явления отмечались также при применении других антибиотиков, но их клиническое значение неизвестно. Псевдомембранозный колит наблюдается при использовании широкого спектра антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Следовательно, очень важно иметь в виду возможность его возникновения у пациентов с тяжелой диареей, возникшей во время или после курса лечения антибиотиками. Если у пациента наблюдается продолжительная или значительная диарея, спазмы в области живота, лечение должно быть отменено немедленно и пациент должен быть направлен на дальнейшее обследование.

Внутрибрюшные инфекции. Из-за спектра действия цефуроксима он не подходит для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными неферментирующими бактериями.

Влияние на диагностические тесты. Развитие положительного результата теста Кумбса', связанного с использованием цефуроксима, может помешать проведению перекрестной пробы на совместимость крови. Может наблюдаться небольшое взаимовлияние методов определения редуцирующих сахаров (Бенедикта, Фелинга, Клинитеста). Тем не менее, это не должно привести к ложным положительным результатам, что может происходить с некоторыми другими цефалоспоридами. Так как в тесте феррицианида может возникнуть ложный отрицательный результат, рекомендуется использовать методы глюкозооксидазы или гексокиназы для определения уровней глюкозы в крови/плазме у пациентов, получающих цефуроксим натрия.

Порошок Мегасеф® для приготовления раствора для инъекций и инфузий содержит натрий. Это следует учитывать пациентам, которые находятся на контролируемой натриевой диете.

Фертильность. Нет данных о воздействии цефуроксима натрия на репродуктивную функцию человека. Исследования репродуктивной функции животных не показали наличие воздействия на репродуктивную функцию.

Беременность. Данные об использовании цефуроксима у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Мегасеф® следует назначать беременным женщинам, только если польза от применения перевешивает риск. Было доказано, что цефуроксим проникает через плаценту и достигает терапевтических уровней в околоплодной жидкости и пуповинной крови после внутримышечного или внутривенного введения препарата матери.

Период лактации. Цефуроксим выделяется в материнское молоко в небольших количествах. Не ожидается появление побочных реакций при приеме терапевтических доз, хотя нельзя исключать риск диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек. Необходимо принять решение в отношении прекращения грудного кормления или прекращения / воздержания от терапии цефуроксимом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Нет сообщений.

Передозировка

Симптомы: повышение возбудимости коры головного мозга с развитием судорог, энцефалопатии и комы. Передозировка может возникнуть у пациентов с нарушением функции почек при отсутствии коррекции дозировки.

Лечение: симптоматическое, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Форма выпуска и упаковка

По 250 мг или 750 мг препарата помещают во флакон из бесцветного стекла, закупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Растворитель помещают в ампулы из бесцветного стекла. На ампулу наносят текст методом глубокой печати быстро-закрепляющейся краской.

По 1 флакону с препаратом и по 1 ампуле с растворителем 2 мл (для дозировки 250 мг) или 6 мл (для дозировки 750 мг) вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Нобел Илач Санаи ве Тиджарет, А.Ш., Дюздже, Турция

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz