

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЦЕБОПІМ (СЕВОРІМ)

Склад:

діюча речовина: цефепім у вигляді цефепіму дигідрохлориду моногідрату у перерахуванні на 100 % безводний цефепім 500 мг, 1 г, 2 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма.

Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорини IV покоління. Код АТС J01D E01.

Клінічні характеристики.**Показання.***Дорослі.*

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;

шкіри та підшкірної клітковини;

інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;

гінекологічні;

септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

Пневмонія;

інфекції шкіри та підшкірної клітковини;

септицемія;

емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;

бактеріальний менінгіт.

Противоказання.

Гіперчутливість до цефепіму або L-аргініну;

гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів або інших бета-лактамічних антибіотиків.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити пробу на переносимість.

Дози та шлях введення варіюють залежно від чутливості, локалізації та типу мікроорганізмів; ступеня тяжкості інфекції, а також віку та функціонального стану організму пацієнта. Зазвичай дорослим препарат вводять по 1 г внутрішньовенно/внутрішньом'язово через кожні 12 годин. Курс лікування становить 7-10 днів. Тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Рекомендації щодо дозування препарату Цебопім для дорослих наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Інфекції сечовивідних шляхів (легкого та середнього ступеня тяжкості)	500 мг-1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції (легкого та середнього ступеня тяжкості)	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 12 годин
Дуже тяжкі інфекції та інфекції, які загрожують життю	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

Пацієнтам від 65 років з нормальною функцією нирок дози препарату не потребують корекції.

Профілактика можливого інфікування при проведенні хірургічних операцій. 2 г препарату вводять внутрішньовенно краплинно протягом 30 хв за 1 годину до початку хірургічної операції. Після закінчення введення додатково вводять 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчин метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Цебопім. У випадку одночасного застосування кожен антибіотик вводять в окремих системах. При застосуванні однієї системи для двох препаратів перед інфузією метронідазолу систему слід промити.

Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення рівної дози препарату Цебопім з наступним введенням метронідазолу.

Діти віком від 1 до 2 місяців. Застосовують тільки за життєвими показаннями. Вводять у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які отримують лікування Цебопімом, потрібно постійно контролювати.

Діти віком від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану для дорослих. Дітям з масою тіла до 40 кг рекомендована доза становить 50 мг/кг кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт – кожні 8 годин). Тривалість терапії становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати більш тривалого лікування.

Дітям з масою тіла 40 кг і більше Цебопім призначають, як і дорослим.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) необхідно коригувати режим введення препарату. При цьому початкова доза Цебопіму дорівнює дозі для пацієнтів з незміненою функцією нирок. Рекомендовані підтримуючі дози препарату Цебопім наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані підтримуючі дози			
	Інфекції сечовивідних шляхів (легкого та середнього ступеня тяжкості)	Інші інфекції (легкого та середнього ступеня тяжкості)	Тяжкі інфекції	Дуже тяжкі інфекції, та такі, що загрожують життю
>50	500 мг кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 8 годин
	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції, корекція дози не потрібна			
30-50	500 мг кожні 24 години	1 г кожні 24 години	2 г кожні 24 години	2 г кожні 12 годин
11-29	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	1 г кожні 24 години	2 г кожні 24 години
≤10	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	1 г кожні 24 години
гемодіаліз	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

Кліренс креатиніну визначають за формулою:

Чоловіки:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік})}{72 \times \text{креатинін сироватки (мг/дл)}}$$

Жінки:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік})}{72 \times \text{креатинін сироватки (мг/дл)}} \times 0.85$$

При гемодіалізі за 3 години з організму видаляється приблизно 68 % від введеної дози препарату. Після кожного сеансу гемодіалізу необхідно вводити повторну дозу, яка дорівнює початковій. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати в нормальних рекомендованих дозах в залежності від тяжкості інфекції, з інтервалом між введеннями разової дози 48 годин.

При порушенні функції нирок у дітей рекомендовано зниження дози або подовження інтервалу між введеннями, як вказано в таблиці 2.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73м}^2) = \frac{0,52 \times \text{зріст (см)}}{\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}}$$

або

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73м}^2) = \frac{0,52 \times \text{зріст (см)}}{\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}} - 3,6$$

Введення препарату.

Цебопім вводять внутрішньовенно або глибоко внутрішньом'язово у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза).

Внутрішньовенне введення. Даний шлях введення кращий для пацієнтів з тяжкими, загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Цебопім розчиняють у 5 або 10 мл стерильної води для ін'єкцій, 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду, як зазначено в таблиці 3. Готовий розчин вводять повільно протягом 3-5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Цебопім розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду, 5 % розчині декстрази для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабенном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, які вказані в таблиці 3.

При застосуванні лідокаїну як розчинника перед введенням слід зробити пробу на його переносимість.

Таблиця 3

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення			
500 мг/флакон	5	5,7	90
1 г/флакон	10	11,4	90
2 г/флакон	10	12,8	160
Внутрішньом'язове введення			
500 мг/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3,0	4,4	230

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігаються рідко.

Алергічні реакції: висипка, свербіж, підвищення температури, анафілактичні реакції.

Шлунково-кишковий тракт: діарея, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія.

Як і практично всі антибіотики широкого спектра дії, Цебопім може викликати виникнення псевдомембранозного коліту. Важливо пам'ятати про це при виникненні діареї на фоні застосування препарату. Легкі форми коліту проходять самостійно після припинення застосування препарату; помірні або тяжкі стани вимагають спеціального лікування.

Серцево-судинна система: біль у грудях, тахікардія.

Дихальна система: кашель, біль у горлі, задишка.

Центральна нервова система: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості.

Зміни лабораторних показників (транзиторні): збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозінофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТЧ) та позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини та/або креатиніну сироватки, транзиторна тромбоцитопенія, транзиторна лейкопенія та нейтропенія.

Інші: астенія, вагініт, периферичні набряки, біль у спині, пітливість, судоми.

Місцеві реакції: при внутрішньовенному введенні – флєбіти та запалення; при внутрішньом'язовому введенні – запалення або біль у місці ін'єкції.

Передозування.

При передозуванні можливе виникнення енцефалопатії, порушення свідомості, ступору, міоклонії, коми, епілептичного припаду, судомної готовності.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терпію. Гемодіаліз (особливо пацієнтам з порушеннями функції нирок). Перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося, тому Цебопім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім потрапляє у грудне молоко в дуже невеликій кількості, тому під час лікування Цебопімом годування груддю слід припинити.

Діти.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Препарат застосовують дітям віком від 1 місяця до 18 років.

Особливості застосування.

Перед застосуванням препарату необхідно з'ясувати, чи відзначались раніше у пацієнта реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорины, пеніциліни або інші бета-лактамі антибіотики.

У пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад, у пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності, що відбувається на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) та визначення чутливості до цефепіму слід провести відповідні тести. Однак, Цебопім може застосовуватись у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, оскільки йому властивий широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. У хворих з ризиком змішаної аеробно-анаеробної (*Bacteroides fragilis* включно) інфекції до ідентифікації збудника можна починати лікування препаратом Цебопім у комбінації з препаратом, який діє на анаероби.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Цебопім. Легкі форми коліту можуть минати після прийому препарату; помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Застосування Цебопіму, як і інших антибіотиків, може призвести до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій необхідне відповідне лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не описано.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Розчин препарату Цебопім у концентрації від 1 до 40 мг/мл сумісний з наступними парентеральними розчинами: 0,9 % розчином натрію хлориду; 5 % або 10 % розчинами глюкози; 6 М розчином натрію лактату для ін'єкцій, розчином Рінгера з лактатом та 5 % розчином декстрази для ін'єкцій.

З огляду на потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків, високі дози даних препаратів застосовуються одночасно із Цебопімом під контролем функції нирок.

Одночасне застосування цефалоспоринів з діуретиками (наприклад, фуросемід) призводить до підвищення нефротоксичності перших.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Цебопім (як і більшості інших бета-лактамічних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення препарату Цебопім із зазначеними препаратами вводять кожен антибіотик окремо.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефепім діє шляхом пригнічення синтезу ферментів стінки бактерії. Препарат має широкий спектр дії щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, високу стійкість до гідролізу більшістю бета-лактамаз, має малу спорідненість у відношенні бета-лактамаз, що кодуються хромосомними генами, швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини.

Цебопім активний відносно наступних мікроорганізмів:

Грампозитивні аероби:

Staphylococcus aureus (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну – МПК від 0,1 до 1 мкг/мл); інші бета-гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans*.

Більшість штамів ентерококів, наприклад, *Enterococcus faecalis*, та стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефепім.

Грамнегативні аероби:

Pseudomonas sp., включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter sp.*, включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus sp.*, включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga sp.*; *Citrobacter sp.*, включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella sp.*; *Morganella*

morganii; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Providencia sp.* (включаючи *P. retigeri*, *P. stuartii*); *Salmonella sp.*; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella sp.*; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепім неактивний відносно деяких штамів *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*).

Анаероби:

Bacteroides sp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium sp.*; *Mobiluncus sp.*; *Peptostreptococcus sp.*; *Veillonella sp.* (цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.)

Фармакокінетика.

Період напіввиведення препарату – близько 2 годин. У здорових людей кумуляції препарату в організмі не спостерігалось.

Метаболізується цефепім у N-метилпіролідін, що швидко перетворюється в оксид

N-метилпіролідину. Загальний кліренс становить 120 мл/хв. Препарат в основному виділяється нирками (середній нирковий кліренс становить 110 мл/хв). У сечі виявляється приблизно 85 % дози, яку ввели, у вигляді незміненого цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксиду

N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімеру цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми не залежить від концентрації препарату в сироватці крові та становить менше ніж 19 %.

Цефепім добре розподіляється в організмі та досягає терапевтичної концентрації в сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі.

Концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових чоловіків після одноразового внутрішньовенного/внутрішньом'язового введення наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Середні концентрації цефепіму у плазмі (мкг/мл)

Доза цефепіму	0,5 год	1 год	2 год	4 год	8 год	12 год
Внутрішньовенно						
500 мг	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 г	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
Внутрішньом'язово						
500 мг	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 г	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У пацієнтів з нирковою недостатністю період напіввиведення цефепіму збільшується. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок, що перебувають на діалізі, період напіввиведення становить 13 годин для гемодіалізу та 19 годин – для перитонеального діалізу.

Фармакокінетика цефепіму при порушеній функції печінки або муковісцидозі не змінюється. Для таких пацієнтів не потрібна корекція дози.

Діти.

У дітей у віці від 2 місяців до 11 років після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс та об'єм розподілу в стаціонарному стані становить 3,3 (\pm 1,0) мл/хв/кг та 0,3 (\pm 0,1) л/кг, відповідно.

Близько 60,4 (\pm 30,4) % від дози цефепіму, яку ввели, виділяється в незміненому вигляді із сечею, нирковий кліренс дорівнює 2,0 (\pm 1,1) мл/хв/кг. Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові в рівноважному стані становить у середньому 68 мкг/мл через 0,75 години. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму у плазмі крові становить 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність після внутрішньом'язової ін'єкції цефепіму становить у середньому 82 %. Вік та стать пацієнтів не впливають на кліренс препарату.

Таблиця 5

Концентрації препарату у спинномозковій рідині (СМР) та в плазмі крові у дітей, хворих на бактеріальний менінгіт

Час після введення (г)	Концентрація в плазмі (мкг/мл)*	Концентрація в СМР (мкг/мл)*	Відношення концентрації в СМР/плазмі крові *
0,5	67,7 ± 51,2	5,7 ± 0,14	0,12 ± 0,14
1	44,1 ± 7,8	4,3 ± 1,5	0,10 ± 0,04
2	23,9 ± 12,9	3,6 ± 2,0	0,17 ± 0,09
4	11,7 ± 15,7	4,2 ± 1,1	0,87 ± 0,56
8	4,9 ± 5,9	3,3 ± 2,8	1,02 ± 0,64

* вік від 3,1 місяця до 12 років із стандартним відхиленням у віці ± 3 роки.

Доза препарату 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні протягом 5-20 хвилин кожні 8 годин. Концентрація у плазмі крові та СМР визначалась у кінці введення на 2-й або 3-й день лікування препаратом.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: стерильний порошок від білого до світло-жовтого кольору, без видимих домішок; розчин порошку має бути прозорим; рН розчину – 4-6.

Несумісність. Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії Цебопім (як більшість інших бета-лактамних антибіотиків) не повинен вводитися в одному шприці з метронідазолом, ванкомицином, гентаміцином, тобраміцину сульфатом та нетилміцину сульфатом. У випадку призначення препарату Цебопім з перерахованими препаратами варто вводити кожен антибіотик окремо.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Застосовувати розчинники, перелічені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовані розчини препарату для внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій стабільні протягом 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів при зберіганні в холодильнику (2-8 °С).

Упаковка. По 500 мг, 1 г, 2 г у флаконах. По 5 флаконів у пеналі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження. Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.