

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЦЕФОБІД®**  
**(CEFOVID®)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назва:** cefoperazone;

**основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді;

**склад:** 1 флакон містить 1 г цефоперазону у вигляді цефоперазону натрію;

**Форма випуску.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик широкого спектра дії для парентерального застосування. Код АТС J01D A32.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Бактерицидна дія Цефобіду зумовлена сповільненням синтезу стінки клітини бактерії.

Цефобід активний *in vitro* відносно великої кількості клінічно значущих мікроорганізмів. У той же час він виявляє резистентність до дії багатьох бета-лактамаз.

Наступні мікроорганізми є чутливими до Цефобіду :

*Staphylococcus aureus* (штами, що продукують та не продукують пеніциліназу),

*Staphylococcus epidermidis*,

*Streptococcus pneumoniae* (раніше – *Diplococcus pneumoniae*),

*Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний стрептокок групи "А") ,

*Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний стрептокок групи "В"),

багато штамів *Streptococcus faecalis* (ентерокок),

багато інших штамів бета-гемолітичних стрептококів.

Грамнегативні мікроорганізми:

*Escheria coli*,

рід *Klebsiella*,

рід *Enterobacter*,

рід *Citrobacter*,

*Haemophilus influenzae* (штами, що продукують і не продукують бета-лактамази),

*Proteus mirabilis*,

*Proteus vulgaris*,

*Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*),

*Providencia rettgeri* (раніше *Proteus rettgeri*),

рід *Providencia*,

рід *Serratia* (включаючи *S. Marcescens*),

рід *Salmonella* та *Shigella*,

*Pseudomonas aeruginosa* та деякі інші *Pseudomonas*.

Деякі штами *Acinetobacter calcoaceticus*,

*Neisseria gonorrhoeae* (штами, що продукують і не продукують бета-лактамази),

*Neisseria meningitidis*,

*Bordetella pertussis*,

*Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми:

грампозитивні та грамнегативні коки (включаючи або *Clostridium*, *Eubacterium* та рід *Lactobacillus*),

грамнегативні палички (включаючи рід *Fusobacterium*, багато штамів *Bacteroides fragilis* та інших представників роду *Bacteroides*).

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

*Фармакокінетика.* Високі рівні у крові, жовчі та сечі досягаються після одноразового введення препарату. У таблиці 1 наведено концентрації препарату у сироватці крові дорослих здорових добровольців. Ці дані було одержано після 15-хвилинного внутрішньовенного введення 1, 2, 3 або 4 грамів препарату або одноразового внутрішньом'язового введення 1 або 2 грамів препарату.

Таблиця 1. Концентрації цефоперазону у сироватці крові

Середні концентрації у сироватці крові (мкг/мл)							
Доза, спосіб введення	0*	30 хв	1 год	2 год	4 год	8 год	12 год
1г внутрішньовенно	153	114	73	38	16	4	0,5
2г внутрішньовенно	252	153	114	70	32	8	2
3г внутрішньовенно	340	210	142	89	41	9	2
4г внутрішньовенно	506	325	251	161	71	19	6
г внутрішньом'язово	32**	52	65	57	33	7	1
г внутрішньом'язово	40**	69	93	97	58	14	4

\* Час, що минув після введення препарату.

\*\* Результати, які було отримано через 15 хв. після введення препарату.

Період напіввиведення Цефобіду із сироватки крові дорівнює приблизно 2 години, незалежно від способу його введення.

Цефобід досягає терапевтичних рівнів в усіх рідинах та тканинах тіла, що досліджувались. Серед них перитонеальна, асцитична та цереброспінальна (під час менінгіту) рідини, сеча, жовч та стінка жовчного міхура, мокротиння та легені, піднебінні мигдалини та слизова оболонка синусів, передсердя, нирки, сечовід, простата, сім'яники, матка та фаллопієві труби, кістки, кров пуповини та амніотична рідина.

Цефобід виводиться з жовчю та сечею. Концентрація препарату у жовчі досягає дуже високих рівнів (як правило, через 1 - 3 години після введення) та перевищує аналогічні концентрації у сироватці крові в 100 разів.

Було зареєстровано такі концентрації у жовчі: від 66 мкг/мл через 30 хв до 6 000 мкг/мл через 3 години після внутрішньовенного введення 2 г препарату пацієнтам, що не страждають на закупорювання жовчної протоки.

Через 12 годин після введення у різних дозах та різними способами концентрація Цефобіду у сечі осіб з нормальною функцією нирок досягає в середньому від 20 до 30%. Концентрації препарату у сечі понад 2 200 мкг/мл було одержано через 15 хв. після внутрішньовенного введення 2 г Цефобіду. Після внутрішньом'язового введення 2 г препарату максимальні концентрації у сечі становили приблизно 1 000 мкг/мл.

Повторне введення Цефобіду не призводить до кумуляції ліків у здорових людей. Максимальні концентрації у сироватці крові, площа під фармакокінетичною кривою, а також період напіввиведення із сироватки крові однакові як у здорових людей, так і у хворих на ниркову недостатність.

У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення препарату із сироватки крові збільшується, але збільшується й видалення з сечею. У пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю Цефобід може накопичуватися у сироватці крові.

**Показання для застосування.** Для лікування інфекційних процесів, спричинених чутливими до Цефобіду мікроорганізмами:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;
- інфекції верхніх та нижніх відділів сечовивідних шляхів;
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інтраабдомінальні інфекції;
- септицемія;

- менінгіт;
- інфекція шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання тазових органів, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих шляхів.

Для профілактики інфекційних післяопераційних ускладнень під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

**Спосіб застосування та дози.** Звичайна добова доза, що призначається дорослим хворим, коливається в межах від 2 г до 4 г; вона ділиться на рівні частини, що вводяться через кожні 12 годин. Для інфекцій з тяжким перебігом щоденну дозу можна збільшити до 8 г; рівні частини цієї дози вводяться через кожні 12 годин. Не було виявлено жодних ускладнень при введенні Цефобіду у добовій дозі 12 - 16 г, розподіленій на три рівні дози (з інтервалом 8 годин). Лікування препаратом можна розпочинати до одержання результатів дослідження чутливості мікроорганізмів.

За неускладненого гонококового уретриту рекомендується одноразове введення 500 мг препарату.

Для антибактеріальної профілактики післяопераційних ускладнень призначають по 1 г або 2 г препарату внутрішньовенно за 30 - 90 хв. до початку операції. Дозу можна повторювати через кожні 12 годин, однак у більшості випадків – протягом не більш ніж 24 години. При операціях з підвищеним ризиком інфікування (наприклад, операції у колоректальній зоні) та коли інфікування може завдати особливо великої шкоди (наприклад, при операціях на відкритому серці або протезуванні суглобів), профілактичне застосування може тривати протягом 72 годин після закінчення операції.

#### *Комбінована терапія*

Широкий спектр дії Цефобіду дозволяє здійснювати монотерапію більшості інфекцій. Однак Цефобід може застосовуватися і для комбінованого лікування у поєднанні з іншими антибіотиками, якщо таке показане. При лікуванні аміноглікозидами рекомендується контролювати функцію нирок.

#### *Внутрішньовенне введення*

Стерильний порошок Цефобіду можна спочатку розчинити за допомогою будь-якого сумісного розчинника (2,8 мл/г цефоперазону), придатного для внутрішньовенного введення (таблиця 2).

З метою полегшення розчинення рекомендується застосовувати 5 мл розчинника на 1 г Цефобіду .

Таблиця 2. Розчини, рекомендовані для розчинення порошку цефоперазону натрію

5% глюкоза для ін'єкцій	10% глюкоза для ін'єкцій
5% глюкоза та 0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	0,9% хлористий натрій для ін'єкцій
5% глюкоза та 0,2% хлористий натрій для ін'єкцій	стерильна вода для ін'єкцій

Після цього увесь об'єм одержаного розчину слід розвести одним із стандартних розчинників для внутрішньовенного введення (таблиця 3).

Таблиця 3. Розчинники для внутрішньовенного введення

5% глюкоза для ін'єкцій	10% глюкоза для ін'єкцій
5% глюкоза та розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій	розчин Рінгера лактатний
5% глюкоза та 0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	0,9% хлористий натрій для ін'єкцій

Для переривчастого внутрішньовенного введення кожен 1 г або 2 г Цефобіду розчиняється у 20 - 100 мл сумісного стерильного розчину для внутрішньовенних ін'єкцій і вводиться протягом 15 хв - 1 год.

Якщо розчинником є стерильна вода, то її у флакон з препаратом додають не більш ніж 20 мл.

Для безперервного внутрішньовенного введення кожен грам Цефобіду розчиняється або в 5 мл стерильної води для ін'єкцій, або у 5 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій; цей розчин додається до відповідного розчинника для внутрішньовенного введення.

Для безпосередньої внутрішньовенної ін'єкції максимальна разова доза Цефобіду для дорослого хворого становить 2 г, для дітей – 50 мг/кг маси тіла. Препарат розчиняють у відповідному розчиннику

з кінцевою концентрацією 100 мг/мл і вводять протягом 3–5 хв.

### Внутрішньом'язове введення

Щоб приготувати розчини, призначені для внутрішньом'язового введення, можна використовувати стерильну воду для ін'єкцій. У випадках, коли передбачається введення розчину з концентрацією, що перевищує 250 мг/мл, для приготування розчину рекомендується скористатися розчином лідокаїну. Такий розчин можна приготувати, використовуючи стерильну воду для ін'єкцій та 2% розчин лідокаїну, кінцева концентрація лідокаїну повинна бути 0,5%.

Рекомендується такий двоступеневий спосіб розчинення: спочатку слід додати потрібну кількість стерильної води для ін'єкцій і збовтувати доти, доки порошок Цефобіду розчиниться повністю, після цього додати потрібну кількість 2% розчину лідокаїну та змішати.

	Кінцева концентрація цефоперазону	I етап Об'єм стерильної води	II етап Об'єм 2% лідокаїну	Об'єм для введення *
Флакон 1 г	250 мг/ мл	2,6 мл	0,9 мл	4,0 мл
	333 мг/ мл	1,8 мл	0,6 мл	3,0 мл
	250 мг/ мл	5,2 мл	1,8 мл	8,0 мл
	333 мг/ мл	3,7 мл	1,2 мл	6,0 мл

\* Надлишковий об'єм дозволяє повністю наповнити шприц зазначеного об'єму.

Внутрішньом'язове введення проводиться глибоко у великий сідничний м'яз або у передню поверхню стегна.

### **Зберігання розчинів**

#### *Стабільність*

Наведені нижче парентеральні розчинники та приблизні концентрації Цефобіду забезпечують стійкість розчину за умови додержання вказаних нижче значень та проміжків часу. Після закінчення вказаного проміжку невикористаний розчин підлягає знищенню.

Стабільна кімнатна температура (15 - 25 С) 24 години	Приблизні концентрації
Стерильна вода для ін'єкцій	300 мг/ мл
5% глюкоза для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/ мл
5% глюкоза для ін'єкцій та розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/ мл
5% глюкоза та 0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/ мл
5% глюкоза та 0,2% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/ мл
10% глюкоза для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/ мл
Розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій	2 мг/ мл
0,5 лідокаїн для ін'єкцій	300 мг/ мл
0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг до 300 мг/ мл
Стерильна вода для ін'єкцій	300 мг/ мл

Розчини Цефобіду зберігаються у скляних або пластмасових шприцах, скляних або гнучких пластмасових флаконах, які призначено для парентеральних розчинів.

Холодильник (температура 2–8 С) 5 днів	Приблизні концентрації
Стерильна вода для ін'єкцій	300 мг/мл
5% глюкоза для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/мл
5% глюкоза та 0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/мл
5% глюкоза та 0,2% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/мл
Розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій	2 мг/мл
0,5 лідокаїн для ін'єкцій	300 мг/мл
0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг до 300 мг/мл
Стерильна вода для ін'єкцій	300 мг/мл

Розчини Цефобіду зберігають у скляних або пластмасових шприцах, скляних або гнучких пластмасових флаконах, які призначено для парентеральних розчинів.

Морозильна камера (температура від -20 С до -10 С) 3 тижні	Приблизні концентрації
5% глюкоза для ін'єкцій	50 мг/мл
5% глюкоза та 0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг/мл
5% глюкоза та 0,2% хлористий натрій для ін'єкцій	2 мг/мл
5 тижнів	
0,9% хлористий натрій для ін'єкцій	300 мг/мл
Стерильна вода для ін'єкцій	300 мг/мл

Розчини Цефобіду зберігаються у скляних або пластмасових шприцах, скляних або гнучких пластмасових флаконах, які призначено для парентеральних розчинів.

Розморожування замороженого препарату має відбуватися при кімнатній температурі. Після розморожування невикористаний розчин підлягає знищенню. Розчин не можна повторно заморозувати.

#### *Несумісність*

Розчини Цефобіду та аміноглікозидів не слід змішувати одночасно, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо передбачається проведення комбінованого лікування Цефобідом та аміноглікозидом, то це можна зробити чергуванням внутрішньовенних вливань. Рекомендується вводити Цефобід перед аміноглікозидами. Перед подальшим введенням аміноглікозиду слід промити усю систему відповідним розчином.

#### *Застосування у лікуванні дітей*

Під час лікування немовлят та дітей Цефобід повинен призначатися у добових дозах від 50 мг до 200 мг на 1 кг маси тіла; доза вводиться у 2 прийоми (кожні 12 годин) або більше, у разі необхідності. Новонародженим (до 8 днів) препарат слід вводити через кожні 12 годин. Добові дози навіть до 300 мг/кг не викликали ускладнень у дітей раннього віку та у дітей, що страждають на тяжкі інфекції, включаючи кількох пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

#### *Застосування у лікуванні грудних дітей*

Цефобід з успіхом застосовується у лікуванні грудних дітей. Але досі не проводили у широкому масштабі досліджень, що стосуються новонароджених та недоношених дітей. Тому перед його призначенням недоношеним та новонародженим дітям слід враховувати як очікувані позитивні наслідки, так і можливий ризик, пов'язаний з лікуванням. Цефобід не витісняє білірубін зі сполук з білками плазми.

#### *Застосування при ураженні нирок*

Внаслідок того, що нирки не є головним шляхом виведення Цефобіду, хворим з ураженням нирок звичайну добову дозу (2 - 4 г) можна призначати без коригування. Хворим, у яких швидкість клубочкової фільтрації нижча за 18 мл/хв. або сироватковий рівень креатиніну перевищує 3,5 мг%, добова доза не повинна перевищувати 4 г.

**Побічна дія.** *Підвищена чутливість.* Як і під час лікування усіма цефалоспоринами, було відзначено реакції, пов'язані з індивідуальною гіперчутливістю: макулопапульозний висип, кропив'янка, еозинофілія та медикаментозна гарячка. Найчастіше такі реакції на лікування Цефобідом виникають у хворих, в анамнезі яких відзначено схильність до алергічних реакцій, особливо на пеніцилін.

*Кров.* Під час лікування препаратом було зареєстровано випадки незначного зниження рівня нейтрофілів. Так само, як і з іншими бета-лактамами антибіотиками, за тривалого лікування може виникнути оборотна нейтропенія. Під час лікування цефалоспоринами у деяких пацієнтів було встановлено позитивну пряму антиглобулінову пробу Кумбса. Такі явища, як зниження гемоглобіну або гематокриту, що відзначались під час лікування препаратом, відомі з досліджень по інших цефалоспоринах. Було відзначено випадки нетривалої еозинофілії та гіпопротромбінемії (див. розділ "Застереження щодо недостатності вітаміну К").

*Печінка.* Було зареєстровано помірне підвищення рівня АЛТ, АСТ та лужної фосфатази.

*Травний тракт.* Було відзначено зміни кишкових функцій (рідке випорожнення), які мали більшою або меншою мірою гострий перебіг. У всіх випадках ці симптоми піддавались симптоматичній терапії або зникали з припиненням лікування.

*Місцеві реакції.* Хворі добре переносять внутрішньом'язове введення. Інколи воно супроводжується болісними відчуттями. Як і при лікуванні іншими цефалоспоринами, при внутрішньовенній інфузії у деяких хворих у місці вливання розвивається флебіт.

**Протипоказання.** Цефобід протипоказаний хворим, у яких виявлено підвищену чутливість до цефалоспоринів.

**Передозування.** Підвищена доза цефалоспорину може викликати епілептичні напади. Випадки анафілактичного шоку трапляються дуже рідко, однак можуть стати загрозою для життя пацієнта.

*Лікування:* седативна терапія із застосуванням діазепаму під час епілептичних нападів.

**Особливості застосування.** Слід мати на увазі, що 1 г цефоперазону містить 34 мг натрію. Перед призначенням хворому препарату Цефобід слід встановити, чи у хворого не було відзначено підвищеної чутливості до цефалоспоринів, пеніцилінів та інших лікарських засобів. Хворим з підвищеною чутливістю до пеніциліну препарат слід призначати з великою обережністю. Усім хворим, в анамнезі яких було зафіксовано схильність до різноманітних алергічних реакцій (особливо – медикаментозна алергія), антибіотики слід призначати з обережністю.

Якщо виникає алергічна реакція, застосування Цефобіду слід припинити та почати відповідне лікування. Серйозні анафілактичні реакції вимагають негайного введення адреналіну. У разі необхідності слід застосувати кисень, внутрішньовенно стероїди та штучне дихання, включаючи інтубацію.

Цефобід інтенсивно виділяється з жовчю. Період напіввиведення, як правило, подовжується, а виділення препарату з сечею посилюється у хворих, які страждають на захворювання печінки або закупорювання жовчних протоків. Але терапевтичні концентрації цефоперазону досягаються навіть за тяжких уражень печінки, а період напіввиведення подовжується лише у 2 - 4 рази.

У разі наявності тяжкої форми закупорювання жовчних протоків, тяжкого захворювання печінки або супутнього порушення функції нирок, може виникнути необхідність у зміні дозування препарату.

У пацієнтів з порушенням функції печінки та супутнім ураженням нирок необхідно провадити спостереження за концентрацією препарату у сироватці крові, а також встановити потрібне дозування. Якщо контроль концентрації препарату в сироватці не проводиться, доза не повинна перевищувати 2 г на добу.

Період напіввиведення Цефобіду із сироватки крові дещо знижується під час гемодіалізу. Введення препарату повинно здійснюватися після закінчення діалізу.

У деяких пацієнтів лікування препаратом Цефобід так само, як і лікування іншими антибіотиками, може призвести до дефіциту вітаміну К в організмі. Найімовірніше це пов'язано з пригніченням кишкової флори, яка синтезує цей вітамін. Такому ризику піддаються виснажені пацієнти або пацієнти з порушеннями засвоєння їжі (хворі, що страждають на муковісцидоз підшлункової залози), а також пацієнти, що протягом тривалого часу перебувають на парентеральному харчуванні. Для таких хворих слід провадити контроль протромбінового часу, а за необхідності їм призначається екзогенний вітамін К.

Як і при лікуванні іншими антибіотиками, тривале застосування Цефобіду може викликати посилений ріст стійких мікроорганізмів. З цієї причини під час лікування слід провадити ретельне спостереження за хворими.

#### *Зміни лабораторних показників*

Може мати місце псевдопозитивна реакція на глюкозу у сечі при проведенні тестів з розчинами Бенедикта або Фелінга.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При вживанні алкогольних напоїв, які приймали під час та, щонайпізніше, на п'яту добу після введення Цефобіду, було зареєстровано такі характерні реакції, як раптовий приплив крові до обличчя, пітливість, головний біль та тахікардія. Схожі реакції було помічено під час лікування деякими іншими цефалоспоринами. Тому пацієнтам слід утримуватися від вживання алкогольних напоїв під час лікування Цефобідом. Пацієнтам, що перебувають на штучному годуванні оральним або парентеральним способом, протипоказані розчини, що містять етанол.

#### *Застосування під час вагітності*

Проведені дослідження на мишах, пацюках та мавпах довели, що під час введення їм препарату у дозах, що у 10 разів перевищують дози, призначені для лікування людей, у тварин не було помічено зниження фертильності і жодного тератогенного ефекту. Однак ретельно перевірених даних спостережень над вагітними жінками немає. Оскільки результати вивчення репродуктивної функції у тварин не завжди можна перенести на організм людини, лікування препаратом під час вагітності слід провадитися лише за крайньої необхідності.

#### *Застосування під час годування груддю*

Секреція препарату у молоко людини має місце у дуже незначній кількості. Незважаючи на те, що цефоперазон потрапляє у грудне молоко у незначній кількості, під час призначення Цефобіду матерям, що годують груддю, слід вживати необхідних застережних заходів.

#### *Вплив на здатність керувати автомобілем та користуватися технікою*

Немає.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі 15°C - 25°C. Термін придатності – 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** 1 флакон у картонній упаковці.

**Виробник.** Пфайзер Італія С.р.л., Італія/Pfizer Italia S.r.l., Italy. : Пфайзер Італія С.р.л., Латіна Італія/Pfizer Italia S.r.l., Latina, Italy.

**Адреса.** 04010 – Borgo San Michele – Latina S.S 156 KM 50, Italy.