

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕБОПІМ (СЕВОРІМ)

Склад:

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

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефепім чинить дію 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 відносно бета-лактамаз, що кодуються хромосомними генами, швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини.

Цефепім 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. aureus*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну – МПК від 0, 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 spp., включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter spp.*, включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus spp.*, включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу) *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Providencia spp.* (включаючи *P. retigeri*, *P. stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепім неактивний відносно деяких штамів *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*); анаероби:

Bacteroides spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Veillonella spp.* (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 крові не залежить від концентрації препарату в сироватці крові та становить менше ніж 19 %.

Цефепім добре розподіляється в організмі та досягає терапевтичної концентрації у сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі. Концентрації цефепіму в плазмі крові у дорослих здорових чоловіків після одноразового внутрішньовенного /внутрішньом'язового введення наведені в таблиці нижче.

Середні концентрації цефепіму в плазмі крові (мкг/мл)

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
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 із порушеннями функції нирок період напіввиведення цефепіму збільшується. У пацієнтів із 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 у незміненому вигляді із сечею, нирковий кліренс дорівнює 2,0 (\pm 1,1) мл/хв/кг. Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація цефепіму в плазмі крові в рівноважному стані становить у середньому 68 мкг/мл через 0,75 години. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму в 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.

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

Час після введення (г)	Концентрація у плазмі крові (мкг/мл)*	Концентрація у СМР (мкг/мл)*	Відношення концентрації у СМР/плазмі крові *
0,5	67,7 \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

* вік від 3,1 місяця до 12 років зі стандартним відхиленням у віці \pm 3 роки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;

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

гінекологічні;

септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

Пневмонія;

інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;

інфекції шкіри та підшкірної клітковини;

септицемія;

емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;

бактеріальний менінгіт.

Протипоказання.

Гіперчутливість до цефепіму або L-аргініну;

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Розчин цефепіму сумісний із 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 декстрози для ін'єкцій.

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

Застосування цефалоспоринів з *діуретиками* (наприклад, *фуросемід*) призводить до підвищення нефротоксичності перших.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчин цефепіму (як і більшість інших бета-лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами *метронідазолу, ванкомицину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату*. У разі призначення препарату Цебопім із зазначеними препаратами вводять кожен антибіотик окремо.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Перед застосуванням препарату необхідно з'ясувати, чи відзначалися раніше у пацієнта реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспоринони, пеніциліни або інші бета-лактамні антибіотики. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату слід припинити.

Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

У пацієнтів із високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад, у пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності, що виникає 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. Цебопім може застосовуватись у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників), оскільки йому властивий широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. У пацієнтів із ризиком змішаної аеробно-анаеробної (включно *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна починати лікування препаратом Цебопім у комбінації з препаратом, який діє на анаероби.

Цефалоспоринони схильні абсорбуватись на поверхні еритроцитів і вступати в реакцію з антитілами, спрямованими проти препаратів, результатом чого є позитивний тест Кумбса. У пацієнтів, які застосовували цефепім 2 рази на добу, описано позитивний тест Кумбса при відсутності ознак гемолізу.

При проведенні аналізу сечі на глюкозурию можливий хибно - позитивний результат. Із цієї причини визначення глюкози в сечі слід проводити глюкозооксидазними методами у період лікування препаратом.

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

З обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травної системи, особливо колітом, пацієнтам з нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв). Необхідно здійснювати контроль протромбінового часу.

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

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід врахувати інформацію з безпеки лідокаїну.

Готовий розчин препарату стабільний впродовж 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів при зберіганні в холодильнику (2-8 °C).

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

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

Не описано.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Дози та шлях введення можуть варіювати залежно від чутливості, локалізації та типу мікроорганізмів, ступеня тяжкості інфекції, а також віку та функціонального стану організму пацієнта. Зазвичай дорослим препарат слід вводити по 1 г внутрішньовенно/внутрішньом'язово через кожні 12 годин. Курс лікування становить 7-10 днів. Тяжкі інфекції можуть потребувати тривалішого 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 та загрожуючі життю інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

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

Профілактика можливого інфікування при проведенні хірургічних операцій 2 г препарату вводити внутрішньовенно краплинно впродовж 30 хвилин за 1 годину до початку хірургічної операції. Після закінчення введення додатково вводити 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчин метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Цебопім. У випадку одночасного застосування кожен антибіотик вводити 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 такої ж дози препарату Цебопім з наступним введенням метронідазолу.

Діти віком від 1 до 2 місяців. Застосовувати тільки за життєвими показаннями. Вводити 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 (пацієнтам на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт – кожні 8 годин). Тривалість терапії становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати тривалішого лікування.

Дітям з масою тіла 40 кг і більше Цебопім призначати, 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 аналогічна дозі для пацієнтів із 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 та загрожуючі життю інфекції
> 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:

Жінки:

При гемодіалізі за 3 години з організму видалається приблизно 68 % від введеної дози препарату. Після кожного сеансу гемодіалізу необхідно вводити повторну дозу, яка аналогічна початковій. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати в нормальних рекомендованих дозах залежно 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:

або

Введення препарату.

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

Внутрішньовенне введення. Даний шлях введення переважно застосовується пацієнтам із тяжкими, загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Цебопім розчинити в 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 вводити повільно струминно протягом 3-5 хвилин або крапельно через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Цебопім розчинити у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, які вказані в таблиці 3. При застосуванні лідокаїну в якості розчинника перед введенням слід зробити шкірну пробу на його переносимість.

Як і інші лікарські засоби, що застосовуються парентерально, готові розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

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

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 1 місяця.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід врахувати інформацію з безпеки лідокаїну.

Передозування.

При передозуванні можливе виникнення енцефалопатії (що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою), міоклонії, судомної готовності, епілептичного припадку.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігаються рідко.

Реакції гіперчутливості: свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактичні реакції (у т.ч. анафілактичний шок, ангіневротичний набряк), підвищення температури.

Травна система: діарея, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, запор, біль у животі, диспепсія, псевдомембранозний коліт.

Серцево-судинна система: біль у грудях, вазодилатація, тахікардія.

Дихальна система: кашель, біль у горлі, задишка.

Нервова система: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості, судоми, міоклонія, епілептиформні напади, енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома).

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

Сечостатева система: вагініт, генітальний свербіж, ниркова недостатність.

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

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

Можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, токсична нефропатія, апластична анемія, гемолітична анемія, кровотечі, порушення функції печінки, холестаза, панцитопенія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

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

Упаковка. По 500 мг, 1 г, 2 г у флаконах. По 1 флакону. По 1 флакону в пачці. По 5 флаконів у касеті, 1 касета в пеналі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.