

## 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. 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* 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 менінгіт*

| 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;
- інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;
- 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 лактату з 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, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату*. У разі призначення препарату Цебопін із зазначеними препаратами вводять кожен антибіотик окремо.

Супутнє лікування *бактеріостатичними антибіотиками* може впливати на дію *бета-лактамних антибіотиків*.

*Вплив на результати лабораторних тестів.*

Застосування цефепіму може призвести до хибнопозитивної реакції на глюкозу в сечі у разі використання реактиву Бенедикта. Рекомендується використовувати тести на глюкозу, засновані на ферментній реакції окислення глюкози.

### **Особливості застосування.**

#### *Гіперчутливість*

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

Цефепім слід застосовувати з обережністю пацієнтам з астмою або алергічним діатезом. Стан пацієнта необхідно ретельно контролювати під час першого введення. Якщо виникає алергічна реакція, лікування слід негайно припинити.

Антибіотики слід призначати з обережністю всім пацієнтам 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 гематологічної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

#### *Антибактеріальна активність цефепіму*

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або його профілактичне застосування буде корисним, але це може збільшити ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього препарату.

Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призводити до розвитку

суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У разі розвитку суперінфекції необхідно розпочати адекватні заходи лікування.

### *Ниркова недостатність*

Пацієнтам з порушенням функції нирок (з кліренсом креатиніну  $< 50$  мл/хв) дозу препарату слід відкоригувати, щоб компенсувати сповільнення швидкості ниркового виведення. Оскільки високі концентрації антибіотика у сироватці крові можуть мати місце при звичайних дозах у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, що можуть погіршити функції нирок, при введенні цефепіму таким пацієнтам підтримуюча доза повинна бути знижена. При визначенні наступної дози препарату слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і сприйнятливості до мікроорганізмів, які спричинили інфекцію,.

Під час постмаркетингового дослідження були зареєстровані наступні серйозні побічні реакції: оборотна енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність, галюцинації, ступор і кома), міоклонус, судоми (у т.ч. епілептичний статус) та/або ниркова недостатність. Більшість випадків спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримували дози цефепіму, що перевищували рекомендовані.

У більшості випадків симптоми нефротоксичності були оборотні і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

### *Clostridium difficile асоційована діарея*

Повідомлялося про антибіотико-асоційовану діарею та антибіотико-асоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт та діарею, пов'язану з *Clostridium difficile*, у зв'язку з застосуванням майже всіх антибіотиків, включаючи цефепім, що може варіювати від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після застосування цефепіму. Якщо підозрюється або підтверджується антибіотико-асоційована діарея або антибіотико-асоційований коліт, слід припинити лікування антибактеріальними засобами, включаючи цефепім, і негайно розпочати адекватні терапевтичні заходи. Препарати, що пригнічують перистальтику, в даній ситуації протипоказані.

### *Пацієнти літнього віку*

Відомо, що цефепім значною мірою виділяється нирками і ризик токсичних реакцій на цей препарат може бути вищим у пацієнтів з нирковою недостатністю. Оскільки літні пацієнти більш схильні до зниження функції нирок, слід обережно підходити до вибору дози, а функцію нирок слід контролювати.

### *Серологічне тестування*

Цефалоспорини схильні абсорбуватися 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 глюкозурію можливий хибно-позитивний результат. Із цієї причини визначення глюкози в сечі слід проводити глюкозооксидазними методами у період лікування препаратом.

Необхідно здійснювати контроль протромбінового часу.

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

Було доведено, що L-аргінін змінює метаболізм глюкози та одночасно збільшує рівні калію у сироватці крові при застосуванні доз, які у 33 рази перевищують максимальну рекомендовану дозу цефепіму. Ефекти при більш низьких дозах на даний момент невідомі.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність впливу на репродуктивну функцію і відсутність будь-якого шкідливого впливу на плід. Однак адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося, тому Цебопін 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 вивчалася. У разі виникнення запаморочення, галюцинацій, сплутаності свідомості або інших побічних ефектів з боку нервової системи, що можуть впливати на швидкість реакції, слід утримуватися від керування автомобілем або іншими механізмами.

#### **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 Цебопін 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 Цебопін. 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 Цебопін 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 Цебопін 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 Цебопін 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 видаляється 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 % розчині глюкози або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено в таблиці 3. Готовий розчин вводиться 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<br>для розведення<br>(мл) | Приблизний об'єм<br>отриманого розчину<br>(мл) | Приблизна<br>концентрація<br>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.**

*Симптоми:* у разі значного перевищення рекомендованих доз, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептоформними нападами, нейром'язовою збудливістю.

*Лікування.* Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу пришвидшує виведення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції спостерігаються рідко.

*Імунна система:* реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк.

*Шкіра та підшкірна клітковина:* шкірні висипання, свербіж, кропив'янка.

*Травна система:* нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт, запор, біль у животі, диспепсія, зміна відчуття смаку.

*Гепатобіліарна система:* гепатит, холестатична жовтяниця.

*Нервова система:* запаморочення, головний біль, неспокій, безсоння, парестезії, сплутаність/втрата свідомості, судоми/епілептоформні напади, міоклонія, енцефалопатія, галюцинації, ступор, кома.

*Загальні розлади та зміни у місці введення:* підвищення температури тіла, пітливість, біль у грудях/спині, астенія, зміни у місці введення, включаючи запалення, флебіт, біль.

*Інфекції:* кандидоз, вагініт, генітальний свербіж, псевдомембранозний коліт, інші суперінфекції.

*Дихальна система:* розлади дихання, кашель, біль у горлі, задишка.

*Серцево-судинна система:* тахікардія, вазодилатація, біль у ділянці серця.

*Сечовидільна система:* ниркова недостатність.

*Кров та лімфатична система:* анемія, еозинофілія, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*Лабораторні показники:* збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну в плазмі крові, збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки крові, хибнопозитивна реакція на глюкозу в сечі.

Крім вищезазначених побічних реакцій 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, холестази, панцитопенія.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

Готовий розчин препарату стабільний впродовж 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів при зберіганні в холодильнику (2-8 °C). З мікробіологічної точки зору даний лікарський засіб слід застосовувати негайно. Якщо його не використовують негайно, то відповідальність за час і умови зберігання в процесі застосування покладається на споживача.

**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 вищеперерахованими препаратами слід вводити кожний антибіотик окремо.

Не змішувати в одній ємності з іншими препаратами. Застосовувати розчинники, перелічені у

розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.** Порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг у флаконі. По 1 флакону в пачці.

Порошок для розчину для ін'єкцій по 1 г у флаконі. По 1 флакону в пачці; по 1 флакону в комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) по 5 мл або по 10 мл в ампулі в пачці з картонною перегородкою.

Порошок для розчину для ін'єкцій по 2 г у флаконі. По 1 флакону в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**для медицинского применения лекарственного средства**

**ЦЕБОПИМ**

**(СЕВОРИМ)**

### **Состав:**

*действующее вещество:* цефепим в виде цефепима дигидрохлорида моногидрата (стерильного в пересчете на 100 % безводный цефепим) – 500 мг, 1 г, 2 г;

*вспомогательное вещество:* L-аргинин.

**Лекарственная форма.** Порошок для раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* порошок от белого до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения. Прочие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины IV поколения. **Код АТХ J01D E01.**

### **Фармакологические свойства.**

#### **Фармакодинамика.**

Цефепим оказывает действие путем угнетения синтеза ферментов стенки бактерии. Препарат имеет широкий спектр действия относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий, высоко устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, обладает малым сродством в отношении бета-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, быстро проникает в грамотрицательные бактериальные клетки.

Цефепим активен в отношении следующих микроорганизмов:

#### *грамположительные аэробы:*

*Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); другие штаммы стафилококков, включая *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину – МПК от 0,1 до 1 мкг/мл); другие бета-гемолитические стрептококки (группы С, G, F), *S. bovis* (группа D), стрептококки группы *Viridans*.

Большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метициллину, резистентны к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим;

#### *грамотрицательные аэробы:*

*Pseudomonas spp.*, включая *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, включая *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter spp.*, включая *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus spp.*, включая *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включая *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Providencia spp.* (включая *P. rettgeri*,

*P. stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia* (включая *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепим неактивен в отношении некоторых штаммов *Xanthamonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*);

анаэробы:

*Bacteroides* spp., включая *B. melaninogenicus* и другие микроорганизмы ротовой полости, относящиеся к *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp. (цефепим неактивен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*).

Фармакокинетика.

Период полувыведения препарата – около 2 часов. У здоровых людей кумуляции препарата в организме не отмечалось.

Метаболизируется цефепим в N-метилпиролидин, который быстро превращается в оксид

N-метилпиролидина. Общий клиренс составляет 120 мл/мин. Препарат в основном выделяется почками (средний почечный клиренс составляет 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85 % введенной дозы в виде неизмененного цефепима, 1 % N-метилпиролидина, около 6,8 % оксида N-метилпиролидина и около 2,5 % эписмера цефепима. Связывание цефепима с белками плазмы крови не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови и составляет менее чем 19 %.

Цефепим хорошо распределяется в организме и достигает терапевтической концентрации в моче, желчи, перитонеальной жидкости, слизистом секрете бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре.

Концентрации цефепима в плазме крови у взрослых здоровых мужчин после однократного внутривенного/внутримышечного введения приведены в таблице ниже.

Средние концентрации цефепима в плазме крови (мкг/мл)

| Доза цефепима | 0,5 часа | 1 час | 2 час | 4 часа | 8 часов | 12 часов |
|---------------|----------|-------|-------|--------|---------|----------|
| Внутривенно   |          |       |       |        |         |          |
| 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      |
| Внутримышечно |          |       |       |        |         |          |
| 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 пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения цефепима увеличивается. У пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек, находящихся на диализе, период полувыведения составляет 13 часов для гемодиализа и 19 часов – для перитонеального

диализа.

Фармакокинетика цефепима при нарушенной функции печени или муковисцидозе не изменена. Для таких пациентов не требуется коррекция дозы.

#### *Дети.*

У детей в возрасте от 2 месяцев до 11 лет после однократной внутривенной инъекции общий клиренс и объем распределения в стационарном состоянии составляют  $3,3 (\pm 1,0)$  мл/мин/кг и  $0,3 (\pm 0,1)$  л/кг соответственно.

Около  $60,4 (\pm 30,4)$  % от введенной дозы цефепима выделяется в неизмененном виде с мочой, почечный клиренс равен  $2,0 (\pm 1,1)$  мл/мин/кг. После внутримышечного введения максимальная концентрация цефепима в плазме крови в равновесном состоянии составляет в среднем 68 мкг/мл через 0,75 часа. Через 8 часов после внутримышечного введения концентрация цефепима в плазме крови составляет 6 мкг/мл. Абсолютная биодоступность после внутримышечной инъекции цефепима составляет в среднем 82 %. Возраст и пол пациентов не влияют на клиренс препарата.

#### *Концентрации препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови у детей, больных бактериальным менингитом*

| Время после введения (ч) | Концентрация в плазме крови (мкг/мл)* | Концентрация в СМЖ (мкг/мл)* | Отношение концентрации в СМЖ/плазме крови * |
|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
| 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                        | $4,9 \pm 5,9$                         | $3,3 \pm 2,8$                | $1,02 \pm 0,64$                             |

\* возраст от 3,1 месяца до 12 лет со стандартным отклонением в возрасте  $\pm 3$  года.

Доза препарата 50 мг/кг массы тела при внутривенном введении на протяжении 5-20 минут каждые 8 часов. Концентрация в плазме крови и СМЖ определялась в конце введения на 2 или 3 день лечения препаратом.

#### **Клинические характеристики.**

##### ***Показания.***

##### ***Взрослые.***

Инфекции, вызванные чувствительной к препарату микрофлорой:

- дыхательных путей, в том числе пневмония, бронхит;

- кожи и подкожной клетчатки;
- интраабдоминальные инфекции, в том числе перитонит и инфекции желчевыводящих путей;
- инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит;
- гинекологические;
- септицемия.

Эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой.

Профилактика послеоперационных осложнений в интраабдоминальной хирургии.

*Дети.*

- Пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит;
- инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- септицемия;
- эмпирическая терапия больных с нейтропенической лихорадкой;
- бактериальный менингит.

### ***Противопоказания.***

- Гиперчувствительность к цефепиму или L-аргинину;
- гиперчувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда, пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Раствор цефепима совместим со следующими парентеральными растворами: 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % или 10 % растворами глюкозы, 6 М раствором натрия лактата для инъекций, раствором Рингера лактата с 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Учитывая потенциальную нефротоксичность и ототоксичность *аминогликозидных антибиотиков*, высокие дозы данных препаратов применяют одновременно с цефепимом под контролем функции почек.

Применение цефалоспоринов с *диуретиками* (например, *фуросемид*) приводит к повышению

нефротоксичности первых.

Чтобы избежать возможного лекарственного взаимодействия с другими препаратами, раствор цефепима (как и большинство других бета-лактамовых антибиотиков) не вводят одновременно с растворами *метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и нетилмицина сульфата*. В случае назначения препарата Цебопим с указанными препаратами вводят каждый антибиотик отдельно.

Сопутствующее лечение *бактериостатическими антибиотиками* может влиять на действие бета-лактамовых антибиотиков.

*Влияние на результаты лабораторных тестов.*

Применение цефепима может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче при использовании реактива Бенедикта. Рекомендуется использовать тесты на глюкозу, основанные на ферментной реакции окисления глюкозы.

## **Особенности применения.**

### *Гиперчувствительность*

Перед применением препарата необходимо выяснить, отмечались ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности немедленного типа на цефепим, цефалоспорины,

пенициллины или другие бета-лактамовые антибиотики.

Цефепим следует применять с осторожностью пациентам с астмой или аллергическим диатезом. Состояние пациента необходимо тщательно контролировать во время первого введения. Если возникает аллергическая реакция, лечение следует немедленно прекратить.

Антибиотики следует назначать с осторожностью всем пациентам с любыми формами аллергии, особенно на лекарственные препараты. При появлении аллергической реакции применение препарата следует прекратить. Серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа могут требовать применения адреналина и других форм терапии. У пациентов с высоким риском тяжелых инфекций (например, у пациентов, которые имели в анамнезе трансплантацию костного мозга при сниженной его активности, которая возникает на фоне злокачественной гематологической патологии с тяжелой прогрессирующей нейтропенией) монотерапия может быть недостаточной, поэтому показана комплексная антимикробная терапия.

### *Антибактериальная активность цефепима*

Маловероятно, что назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или его профилактическое применение будет полезным, но это может увеличить риск появления бактерий, невосприимчивых к этому препарату.

Длительное применение цефепима (как и других антибиотиков) может приводить к развитию суперинфекции. Необходимо проводить повторную проверку состояния пациента. В случае развития суперинфекции необходимо начать адекватные меры лечения.

## *Почечная недостаточность*

Пациентам с нарушением функции почек (с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин) дозу препарата следует скорректировать, чтобы компенсировать замедление скорости почечного выведения. Поскольку высокие концентрации антибиотика в сыворотке крови могут иметь место при обычных дозах у пациентов с почечной недостаточностью или другими состояниями, которые могут ухудшить функции почек, при введении цефепима таким пациентам поддерживающая доза должна быть снижена. При определении следующей дозы препарата следует учитывать степень нарушения функции почек, тяжесть инфекции и восприимчивости к микроорганизмам, которые вызвали инфекцию.

Во время постмаркетингового исследования были зарегистрированы следующие серьезные побочные реакции: обратная энцефалопатия (нарушение сознания, включая спутанность, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги (в т.ч. эпилептический статус) и/или почечная недостаточность. Большинство случаев наблюдались у пациентов с почечной недостаточностью, получавших дозы цефепима, превышающие рекомендуемые.

В большинстве случаев симптомы нефротоксичности были обратные и исчезали после отмены цефепима и/или после гемодиализа.

## *Clostridium difficile* ассоциированная диарея

Сообщалось о антибиотико-ассоциированной диарее и антибиотико-ассоциированном колите, включая псевдомембранозный колит и диарею, связанную с *Clostridium difficile*, в связи с применением почти всех антибиотиков, включая цефепим, что может варьировать от легкой диареи до колита с летальным исходом. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается серьезная диарея во время или после применения цефепима. Если подозревается или подтверждается антибиотико-ассоциированная диарея или антибиотико-ассоциированный колит, следует прекратить лечение антибактериальными средствами, включая цефепим, и немедленно начать адекватные терапевтические мероприятия. Препараты, подавляющие перистальтику, в данной ситуации противопоказаны.

## *Пациенты пожилого возраста*

Известно, что цефепим в значительной степени выделяется почками, и риск токсических реакций на этот препарат может быть выше у пациентов с почечной недостаточностью. Поскольку пожилые пациенты более склонны к снижению функции почек, следует осторожно подходить к выбору дозы, а функцию почек следует контролировать.

## *Серологическое тестирование*

Цефалоспорины склонны абсорбироваться на поверхности эритроцитов и вступать в реакцию с антителами, направленными против препаратов, результатом чего является положительный тест Кумбса. У пациентов, которые принимали цефепим 2 раза в сутки, описано положительный тест Кумбса при отсутствии признаков гемолиза.

При проведении анализа мочи на глюкозурию возможен ложно-положительный результат. По этой причине определение глюкозы в моче следует проводить глюкозооксидазными методами в период лечения препаратом.

Необходимо осуществлять контроль протромбинового времени.

При применении лидокаина в качестве растворителя следует учесть информацию по безопасности лидокаина.

Было доказано, что L-аргинин изменяет метаболизм глюкозы и одновременно увеличивает уровень калия в сыворотке крови при применении доз, которые в 33 раза превышают максимальную рекомендованную дозу цефепима. Эффекты при более низких дозах на данный момент неизвестны.

### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Исследования на животных продемонстрировали отсутствие воздействия на репродуктивную функцию и отсутствие какого-либо вредного воздействия на плод. Однако адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому Цебопим в период беременности можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефепим проникает в грудное молоко в очень небольшом количестве, поэтому во время лечения Цебопимом кормление грудью следует прекратить.

### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Не изучалась. В случае возникновения головокружения, галлюцинаций, спутанности сознания или других побочных эффектов со стороны нервной системы, которые могут влиять на скорость реакции, следует воздерживаться от управления автомобилем или другими механизмами.

### **Способ применения и дозы.**

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на переносимость.

Дозы и путь введения могут варьировать в зависимости от чувствительности, локализации и типа микроорганизмов, степени тяжести инфекции, а также возраста и функционального состояния организма пациента. Обычно взрослым препарат следует вводить по 1 г внутривенно/внутримышечно через каждые 12 часов. Курс лечения составляет 7-10 дней. Тяжелые инфекции могут потребовать более длительного лечения.

Рекомендации относительно дозирования препарата Цебопим для взрослых приведены в таблице 1.

Таблица 1

|                                                                 |                                          |                 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| Инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести) | 500 мг-1 г внутривенно или внутримышечно | каждые 12 часов |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|

|                                                    |                                   |                 |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Другие инфекции (легкой и средней степени тяжести) | 1 г внутривенно или внутримышечно | каждые 12 часов |
| Тяжелые инфекции                                   | 2 г внутривенно                   | каждые 12 часов |
| Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции          | 2 г внутривенно                   | каждые 8 часов  |

Пациентам старше 65 лет с нормальной функцией почек дозы препарата не требуют коррекции.

*Профилактика возможного инфицирования при проведении хирургических операций.*

2 г препарата вводить внутривенно капельно в течение 30 минут за 1 час до начала хирургической операции. После окончания введения дополнительно вводить 500 мг метронидазола внутривенно. Раствор метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Цебопим. В случае одновременного применения каждый антибиотик вводить в отдельных системах. При использовании одной системы для двух препаратов – перед инфузией метронидазола систему следует промыть.

Во время длительных (более 12 часов) хирургических операций через 12 часов после первой дозы рекомендуется повторное введение такой же дозы препарата Цебопим с последующим введением метронидазола.

*Дети возрастом от 1 до 2 месяцев.* Применять только по жизненным показаниям. Вводить в дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов. Состояние детей с массой тела до 40 кг, которые получают лечение Цебопимом, нужно постоянно контролировать.

*Дети возрастом от 2 месяцев.* Максимальная доза для детей не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Для детей с массой тела до 40 кг рекомендованная доза составляет 50 мг/кг каждые 12 часов (пациентам с фебрильной нейтропенией и бактериальным менингитом – каждые 8 часов). Продолжительность терапии составляет 7-10 дней, тяжелые инфекции могут требовать более длительного лечения.

Детям с массой тела 40 кг и больше Цебопим назначать, как и взрослым.

*Нарушения функции почек.* У пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина менее

30 мл/мин) необходимо корригировать режим введения препарата. При этом начальная доза Цебопима аналогична дозе для пациентов с неизменной функцией почек. Рекомендованные поддерживающие дозы препарата Цебопим приведены в таблице 2.

Таблица 2

| Клиренс креатинина (мл/мин) | Рекомендованные поддерживающие дозы                             |                                                    |                  |                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|
|                             | Инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести) | Другие инфекции (легкой и средней степени тяжести) | Тяжелые инфекции | Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции |

|            |                                                                              |                       |                       |                       |
|------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| > 50       | 500 мг каждые 12 часов                                                       | 1 г каждые 12 часов   | 2 г каждые 12 часов   | 2 г каждые 8 часов    |
|            | Обычное дозирование адекватное тяжести инфекции, коррекция дозы не требуется |                       |                       |                       |
| 30-50      | 500 мг каждые 24 часа                                                        | 1 г каждые 24 часа    | 2 г каждые 24 часа    | 2 г каждые 12 часов   |
| 11-29      | 500 мг каждые 24 часа                                                        | 500 мг каждые 24 часа | 1 г каждые 24 часа    | 2 г каждые 24 часа    |
| ≤ 10       | 250 мг каждые 24 часа                                                        | 250 мг каждые 24 часа | 500 мг каждые 24 часа | 1 г каждые 24 часа    |
| гемодиализ | 500 мг каждые 24 часа                                                        | 500 мг каждые 24 часа | 500 мг каждые 24 часа | 500 мг каждые 24 часа |

Клиренс креатинина определяется по формуле:

Мужчины:



Женщины:



При гемодиализе за 3 часа из организма удаляется приблизительно 68 % от введенной дозы препарата. После каждого сеанса гемодиализа необходимо вводить повторную дозу, аналогичную первоначальной. При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно применять в нормальных рекомендованных дозах в зависимости от тяжести инфекции, с интервалом между введениями разовой дозы 48 часов.

При нарушении функции почек у детей рекомендуется снижение дозы или удлинение интервала между введениями, как указано в таблице 2.

Расчет показателей клиренса креатинина у детей:



или



*Введение препарата.*

Цебопим вводить внутривенно или глубоко внутримышечно в большую мышечную массу (например, в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы).

*Внутривенное введение.* Данный путь введения преимущественно применяется пациентам с тяжёлыми, угрожающими жизни инфекциями.

При внутривенном способе введения Цебопим растворить в 5 или 10 мл стерильной воды для инъекций, 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида, как указано в

таблице 3. Готовый раствор вводить струйно медленно в течение 3-5 минут или капельно через систему для внутривенного введения.

*Внутримышечное введение.* Цебопим растворить в стерильной воде для инъекций, 0,9 % растворе натрия хлорида, 5 % растворе глюкозы для инъекций, бактериостатической воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, 0,5 % или 1 % растворе лидокаина гидрохлорида в концентрациях, указанных в таблице 3.

При применении лидокаина в качестве растворителя перед введением следует сделать кожную пробу на его переносимость.

Как и другие лекарственные средства, применяемые парентерально, готовые растворы препарата перед введением необходимо проверять на отсутствие механических включений.

Таблица 3.

|                         | Объем раствора для разведения (мл) | Приблизительный объем полученного раствора (мл) | Приблизительная концентрация цефепима (мг/мл) |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Внутривенное введение   |                                    |                                                 |                                               |
| 500 мг/флакон           | 5                                  | 5,7                                             | 90                                            |
| 1 г/флакон              | 10                                 | 11,4                                            | 90                                            |
| 2 г/флакон              | 10                                 | 12,8                                            | 160                                           |
| Внутримышечное введение |                                    |                                                 |                                               |
| 500 мг/флакон           | 1,5                                | 2,2                                             | 230                                           |
| 1 г/флакон              | 3,0                                | 4,4                                             | 230                                           |

### *Дети.*

Препарат применять детям в возрасте от 1 месяца.

При применении лидокаина в качестве растворителя следует учесть информацию по безопасности лидокаина.

### **Передозировка.**

*Симптомы:* в случае значительного превышения рекомендованных доз, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, усиливаются проявления побочного действия. Симптомы передозировки включают энцефалопатию, сопровождающуюся галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, миоклонией, эпилептоформными приступами, нейромышечной возбудимостью.

*Лечение.* Следует прекратить введение препарата, провести симптоматическую терапию. Применение гемодиализа ускоряет выведение цефепима из организма; перитонеальный диализ малоэффективен. Тяжелые аллергические реакции немедленного типа требуют применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

## **Побочные реакции.**

Побочные реакции наблюдаются редко.

*Иммунная система:* реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, анафилактический шок, ангионевротический отек.

*Кожа и подкожная клетчатка:* кожные высыпания, зуд, крапивница.

*Пищеварительная система:* тошнота, рвота, кандидоз ротовой полости, диарея, колит, запор, боль в животе, диспепсия, изменение ощущения вкуса.

*Гепатобилиарная система:* гепатит, холестатическая желтуха.

*Нервная система:* головокружение, головная боль, беспокойство, бессонница, парестезии, спутанность/потеря сознания, судороги/эпилептоформные припадки, миоклония, энцефалопатия, галлюцинации, ступор, кома.

*Общие нарушения и изменения в месте введения:* повышение температуры тела, потливость, боль в груди/спине, астения, изменения в месте введения, включая воспаление, флебит, боль.

*Инфекции:* кандидоз, вагинит, генитальный зуд, псевдомембранозный колит, другие суперинфекции.

*Дыхательная система:* нарушения дыхания, кашель, боль в горле, одышка.

*Сердечно-сосудистая система:* тахикардия, вазодилатация, боль в области сердца.

*Мочевыделительная система:* почечная недостаточность.

*Кровь и лимфатическая система:* анемия, эозинофилия, транзиторная лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Лабораторные показатели:* повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина в плазме крови, увеличение протромбинового времени или парциального тромбластинового времени (ПТВ) и положительный результат теста Кумбса без гемолиза, временное увеличение азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки крови, ложноположительные реакции на глюкозу в моче.

Кроме вышеупомянутых побочных реакций возможные побочные реакции, характерные для антибиотиков группы цефалоспоринов: синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровотечения, нарушение функции печени, холестаз, панцитопения.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.** В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить

в недоступном для детей месте.

Готовый раствор препарата стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре или 7 дней при хранении в холодильнике (2-8 °C). С микробиологической точки зрения данное лекарственное средство следует применять немедленно. Если его не используют немедленно, то ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

**Несовместимость.** Во избежание возможного лекарственного взаимодействия, Цебопим (как большинство других бета-лактаменных антибиотиков) не следует вводить в одном шприце с метронидазолом, ванкомицином, гентамицином, тобрамицином сульфатом и нетилмицином сульфатом. В случае назначения препарата Цебопим с вышеперечисленными препаратами следует вводить каждый антибиотик отдельно.

Не смешивать в одной емкости с другими препаратами. Применять растворители, перечисленные в разделе «Способ применения и дозы».

**Упаковка.** Порошок для раствора для инъекций по 500 мг во флаконе. По 1 флакону в пачке;

Порошок для раствора для инъекций по 1 г во флаконе. По 1 флакону в пачке; по 1 флакону в комплекте с растворителем (вода для инъекций) по 5 мл или по 10 мл в ампуле в пачке с картонной перегородкой.

Порошок для раствора для инъекций по 2 г во флаконе. По 1 флакону в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.** Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.