МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ЦЕФОБИД®

Регистрационный номер:

Торговое название: ЦЕФОБИД®

МНН: цефоперазон

Лекарственная форма:

порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

1 флакон содержит:

активное вещество: цефоперазон натрия 1,034 г эквивалентно цефоперазона 1 г.

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, цефалоспорин.

Код АТХ: J01DD12

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Цефоперазон является полусинтетическим цефалоспориновым антибиотиком с широким спектром действия, предназначенным только для парентерального введения.

Бактерицидное действие цефоперазона обусловлено ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий. Цефоперазон активен *in vitro* в отношении большого числа различных клинически значимых микроорганизмов. Устойчив к действию многих бета-лактамаз.

К цефоперазону чувствительны следующие микроорганизмы:

Грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus, штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae (ранее *Diplococcus pneumoniae*)

Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический стрептококк группы А)

Streptococcus agalactiae (бета-гемолитический стрептококк группы В)

Streptococcus faecalis (энтерококк)

Бета-гемолитические стрептококки

Грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Enterobacter spp.

Citrobacter spp.

Haemophilus influenzae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Morganella morganii (ранее *Proteus morganii*)

Providencia rettgeri (ранее *Proteus rettgeri*)

Providencia spp.

Serratia spp. (включая *S. marcescens*)

Salmonella и *Shigella spp.*

Pseudomonas aeruginosa и некоторые другие *Pseudomonas*

Acinetobacter calcoaceticus

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Bordetella pertussis

Yersinia enterocolitica

Анаэробные микроорганизмы:

Грамположительные и грамотрицательные кокки (включая *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Veillonella spp.*)

Грамположительные палочки (включая *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*)

Грамотрицательные палочки (включая *Fusobacterium spp.*, многие штаммы *Bacteroides fragilis* и другие представители *Bacteroides spp.*)

Фармакокинетика

Высокие концентрации в сыворотке крови, желчи и моче достигаются после однократного применения препарата. В таблице приведены концентрации цефоперазона в сыворотке крови у взрослых здоровых добровольцев после 15-минутной равномерной внутривенной (в/в) инфузии 1, 2, 3 или 4 г препарата, или однократного внутримышечного (в/м) введения 1 или 2 г препарата.

	Средние концентрации цефоперазона в сыворотке крови (мкг/мл)						
Доза, способ введения	0*	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч
1 г в/в	153	114	73	38	16	4	0,5
2 г в/в	252	153	114	70	32	8	2
3 г в/в	340	210	142	89	41	9	2
4 г в/в	506	325	251	161	71	19	6
1 г в/м	32**	52	65	57	33	7	1
2 г в/м	40**	69	93	97	58	14	4

* время, прошедшее после введения препарата, 0 - время, соответствующее окончанию введения препарата; ** результаты, полученные через 15 мин после введения препарата.

Средний период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови составляет примерно 2 ч и не зависит от способа введения.

Цефоперазон достигает терапевтических концентраций во всех исследованных жидкостях и тканях организма, в том числе, в асцитической и цереброспинальной жидкости (при менингите), моче, желчи и стенке желчного пузыря, мокроте и легких, небных миндалинах и слизистой оболочке синусов, ушках предсердий, почках, мочеточнике, простате, яичках, матке и фаллопиевых трубах, костях, крови пуповины и амниотической жидкости.

Цефоперазон выводится почками и с желчью. Обычно концентрация препарата в желчи достигает максимума через 1-3 ч после введения и превышает концентрацию в сыворотке крови в 100 раз. Концентрация цефоперазона в желчи варьирует от 66 мкг/мл через 30 мин до 6000 мкг/мл через 3 ч после в/в болюсного введения 2 г препарата пациентам, не страдающим закупоркой желчных протоков.

У пациентов с нормальной функцией почек через 12 ч после введения разных дозировок различными способами через почки выводится в среднем 20-30 % цефоперазона. После 15-минутной в/в инфузии 2 г цефоперазона концентрация препарата в моче превышала 2200 мкг/мл. После в/м введения 2 г препарата максимальные концентрации в моче составляли примерно 1000 мкг/мл.

У здоровых людей повторное введение цефоперазона не приводит к кумуляции.

Применение при печеночной и/или почечной недостаточности

У пациентов с заболеваниями печени или обструкцией желчных протоков период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови обычно удлиняется, а выведение

препарата почками увеличивается. Но даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи достигаются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полувыведения удлиняется только в 2-4 раза

Максимальные концентрации в сыворотке крови, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и период полувыведения из сыворотки крови одинаковы как у здоровых людей, так и у больных с почечной недостаточностью.

У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью цефоперазон может накапливаться в сыворотке крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Монотерапия

Цефоперазон показан для лечения следующих инфекционных заболеваний, вызываемых чувствительными микроорганизмами:

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей
- Инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих путей
- Перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции
- Септицемия
- Менингит
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции костей и суставов
- Воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей

Профилактика инфекционных послеоперационных осложнений при абдоминальных, гинекологических, сердечно-сосудистых и ортопедических операциях.

Комбинированная терапия

Широкий спектр действия цефоперазона позволяет проводить монотерапию большинства инфекций, однако при наличии показаний цефоперазон может также применяться и в сочетании с другими антибиотиками.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к цефоперазону, а также аллергические реакции на цефалоспорины в анамнезе.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Обструкция желчных протоков, тяжелая печеночная недостаточность, почечная недостаточность, одновременное поражение печени и почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Контролируемых исследований по влиянию препарата на беременных женщин не проводилось. Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Незначительное количество цефоперазона выделяется в грудное молоко. Необходимо соблюдать осторожность при применении цефоперазона у кормящих матерей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые

2-4 г/сутки, разделенных на два введения, каждые 12 ч. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 8 г/сутки, разделенных на два введения, каждые 12 ч. При введении дозы, равной 12 г/сутки и даже 16 г/сутки равными частями в 3 приема каждые 8 ч не было выявлено каких-либо осложнений. Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований.

При неосложненном гонококковом уретрите рекомендуется однократное внутримышечное введение 500 мг препарата.

Препарат вводят глубоко внутримышечно в большую ягодичную мышцу или в переднюю поверхность бедра.

При в/в струйном медленном введении максимальная разовая доза препарата составляет 2 г; продолжительность введения – не менее 3-5 мин.

Продолжительность в/в капельного введения - 15-60 мин.

Профилактика послеоперационных осложнений

Применяют по 1 г или 2 г препарата в/в за 30-90 мин до начала операции. При необходимости, введение препарата можно повторять каждые 12 часов (в большинстве случаев в течение не более 24 ч). При операциях с повышенным риском инфицирования (например, при операциях на колоректальной области), или если возникшее инфицирование особенно опасно (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может продолжаться

в течение 72 ч после завершения операции.

При нарушении функции печени

Коррекция дозы может потребоваться в случае выраженной обструкции желчных протоков, тяжелой печеночной недостаточности или при сопутствующем нарушении функции почек. Суточная доза не должна превышать 2 г, при этом нет необходимости контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови.

При нарушении функции почек

Поскольку цефоперазон в основном выводится не через почки, то при применении в терапевтических дозах (2-4 г/сутки), коррекции дозы не требуется. Для больных, у которых скорость клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин, или концентрация креатинина в сыворотке крови выше 3,5 мг/дл, суточная доза не должна превышать 4 г.

При гемодиализе период полувыведения цефоперазона несколько уменьшается, поэтому препарат следует вводить после окончания диализа.

При нарушении функции печени и почек

В случае одновременного нарушения функции печени и почек, следует контролировать концентрацию цефоперазона в сыворотке крови и при необходимости корректировать дозу. Если суточная доза не превышает 2 г, нет необходимости контролировать сывороточные концентрации.

Применение у детей

50-200 мг/кг массы тела/сутки равными частями каждые 8-12 ч.

Максимальная доза не должна превышать 12 г/сутки.

При в/в струйном медленном введении максимальная разовая доза составляет 50 мг/кг массы тела; продолжительность введения – не менее 3-5 мин.

Применение у новорожденных (возраст менее 8 дней)

50-200 мг/кг массы тела/сутки. Суточную дозу вводят равными частями каждые 12 ч.

Приготовление растворов

Внутримышечное введение

Для приготовления растворов используют стерильную или бактериостатическую воду для инъекций. Если необходимо приготовить раствор концентрацией 250 мг/мл и более, для разведения рекомендуется использовать раствор лидокаина, который готовят разведением 2 % раствора лидокаина в стерильной воде для инъекций (примерная концентрация лидокаина гидрохлорида в полученном растворе - 0,5 %). Рекомендуется разводить препарат в два этапа: 1) сначала добавляют необходимое количество стерильной воды для

инъекций и взбалтывают до полного растворения порошка, 2) затем добавляют необходимое количество 2 % раствора лидокаина и перемешивают.

Конечная концентрация цефоперазона	1 этап Объем стерильной воды	2 этап Объем 2 % р-ра лидокаина	Вводимый объем *
250 мг/мл	2,6 мл	0,9 мл	4,0 мл
333 мг/мл	1,8 мл	0,6 мл	3,0 мл

* Избыточный объем позволяет полностью наполнить шприц указанного объема.

Внутривенное введение

Общие рекомендации

Приготовление раствора осуществляют в два этапа:

1. Содержимое флакона сначала разводят в любом из следующих совместимых растворов для в/в введения (из расчета минимум 2,8 мл на 1 г цефоперазона):

- 5 % раствор декстрозы для инъекций,
- 10 % раствор декстрозы для инъекций,
- 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций,
- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций,
- Нормосол М в 5 % растворе декстрозы для инъекций,
- 5 % раствор декстрозы в 0,2 % растворе натрия хлорида для инъекций,
- Нормосол R,
- стерильная вода для инъекций.

Для облегчения растворения рекомендуется использовать 5 мл растворителя на 1 г цефоперазона.

2. Затем все количество полученного раствора дополнительно разводят в одном из следующих растворов:

- 5 % раствор декстрозы для инъекций,
- 10 % раствор декстрозы для инъекций,
- 5 % раствор декстрозы в растворе Рингера лактата для инъекций,
- раствор Рингера лактата,
- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций,
- 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций,
- Нормосол М в 5 % растворе декстрозы для инъекций,
- Нормосол R,
- 5 % раствор декстрозы в 0,2 % растворе натрия хлорида для инъекций.

Внутривенное капельное введение

Содержимое одного флакона растворяют в 20-100 мл совместимого стерильного раствора для в/в инъекций. Инфузию проводят в течение от 15 мин до 1 часа. При применении в качестве растворителя стерильной воды для инъекций, ее объем не должен превышать 20 мл.

Длительная внутривенная инфузия

Содержимое одного флакона (1 г) растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций или бактериостатической воды для инъекций; полученный раствор добавляют к соответствующему раствору для в/в введения.

Внутривенное струйное медленное введение

Максимальная доза цефоперазона не должна превышать 2 г на одно введение у взрослых и 50 мг/кг массы тела у детей. Препарат растворяют в соответствующем растворителе (конечная концентрация 100 мг/мл) и вводят в течение не менее 3-5 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота нежелательных реакций представлена по классификации ВОЗ:

Очень частые:	≥10 %
Частые:	≥1 % и <10 %
Нечастые:	≥0,1 % и <1 %
Редкие:	≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие:	<0,01 %
Частота неизвестна	Невозможно определить на основании имеющихся данных

Со стороны пищеварительной системы*: *частые* – диарея, *нечастые* – тошнота, рвота, *очень редкие* - псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: *частые* – реакции гиперчувствительности (крапивница, лекарственная лихорадка. Чаще всего такие реакции появляются у больных с аллергическим анамнезом (особенно на пенициллин)), *очень редкие* – анафилактоидные реакции (включая шок).

Лабораторные показатели: *очень частые* – эозинофилия, *частые* – обратимая нейтропения (при длительном лечении), снижение уровня нейтрофилов, положительная прямая антиглобулиновая проба Кумбса, снижение уровня гемоглобина или гематокрита, преходящее повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы, транзиторное повышение концентрации азота мочевины, креатинина в плазме крови, *редкие* - гипопротромбинемии,

очень редкие – тромбоцитопения.

Со стороны кожных покровов: *частые* - макулопапулезная сыпь, очень редкие – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, кожный зуд.

Местные реакции: цефоперазон обычно хорошо переносится при в/м введении. Иногда могут возникать преходящие болевые ощущения (при в/м введении), флебит в месте инъекции (при в/в инфузии через катетер).

Со стороны системы гемостаза: *очень редкие* - кровотечения.

* - во всех случаях эти явления поддавались симптоматической терапии или исчезали после ее прекращения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация об острой токсичности цефоперазона ограничена. Предполагается, что передозировка препарата может вызвать эффекты, главным образом являющиеся более выраженным проявлением побочного действия препарата. Учитывая, что высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в цереброспинальной жидкости могут вызвать неврологические эффекты, следует помнить о возможности развития судорожных припадков при передозировке. В случае передозировки препарата у пациентов с почечной недостаточностью, гемодиализ может способствовать выведению препарата из организма.

Лечение: седативная терапия с применением диазепама при эпилептических припадках, возникших вследствие передозировки.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Алкоголь

При приеме алкоголя во время или в течение 5 дней после применения цефоперазона сообщалось о дисульфирамоподобной реакции, проявляющейся в виде приливов, повышенного потоотделения, головной боли и тахикардии. Пациентов следует предупреждать об опасности приема алкогольных напитков во время применения цефоперазона. Для пациентов, находящихся на пероральном или парентеральном искусственном питании, следует исключить растворы, содержащие алкоголь.

Лабораторные тесты

Ложноположительная реакция на глюкозу в моче возможна при использовании растворов Бенедикта (Benedict's) или Фелинга (Fehling's).

Пробеницид

Пробеницид не влияет на концентрацию цефоперазона в сыворотке крови.

Несовместимость

Аминогликозиды

Растворы цефоперазона и аминогликозида не следует смешивать непосредственно, поскольку между ними существует физическая несовместимость. При необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоном и аминогликозидом ее назначают в виде последовательной в/в капельной инфузии с использованием двух отдельных катетеров при условии адекватного промывания их соответствующими растворителями между введением последовательных доз препаратов. Цефоперазон следует вводить перед введением аминогликозида.

При лечении аминогликозидами рекомендуется контролировать функцию почек.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность

Перед применением цефоперазона необходимо установить, не отмечалась ли ранее у пациента повышенная чувствительность к цефалоспоринам, пенициллинам и другим лекарственным средствам. У больных с повышенной чувствительностью к пенициллину препарат необходимо применять с большой осторожностью.

У всех больных со склонностью к различным аллергическим реакциям в анамнезе (в особенности к лекарственной аллергии), антибиотики следует применять с осторожностью. При возникновении аллергической реакции применение цефоперазона следует прекратить и начать соответствующее лечение. Серьезные анафилактические реакции требуют незамедлительного введения адреналина. При необходимости следует применить кислород, в/в глюкокортикостероиды и поддержку дыхательной функции, включая интубацию.

Общие указания

У некоторых пациентов лечение цефоперазоном, так же как и лечение другими антибиотиками, может привести к дефициту в организме витамина К. Вероятно, это связано с подавлением кишечной флоры, синтезирующей этот витамин. Такому риску подвержены пациенты с мальабсорбцией (например, обусловленной муковисцидозом), а также пациенты, придерживающиеся неполноценной диеты или находящиеся в течение продолжительного времени на парентеральном питании. У таких больных следует контролировать протромбиновое время, при необходимости назначать витамин К.

Как и при применении других антибиотиков, длительное применение цефоперазона может привести к усиленному росту устойчивых микроорганизмов, поэтому во время

лечения пациенты должны находиться под строгим врачебным контролем. При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать показатели функции внутренних органов, включая почки, печень и систему кроветворения. Это особенно важно для новорожденных, прежде всего недоношенных и маленьких детей.

Диарея, ассоциированная с *Clostrifium difficile,* наблюдается на фоне применения практически всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон, и проявляется от легких форм диареи до тяжёлого колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами приводит к повреждению нормальной микрофлоры толстой кишки, в результате чего наблюдается усиленный рост *Clostrifium difficile.*

C. difficile продуцирует токсины А и В, приводящие к развитию диареи, ассоциированной с *Clostrifium difficile*. Гипертоксин-продуцирующие штаммы *Clostrifium difficile* ведут к увеличению заболеваемости и летальности, поскольку они могут быть резистентны к проводимой антибактериальной терапии и для лечения может потребоваться проведение колонэктомии. Все случаи развития диареи у пациентов на фоне антибиотикотерапи должны рассматриваться как подозрительные на развитие диареи, ассоциированной с *Clostrifium difficile*. Необходим тщательный сбор анамнеза в случае развития диареи, ассоциированной с *Clostrifium difficile* в течение 2-х месяцев после назначения антибактериальных препаратов.

Применение у новорожденных

Цефоперазон с успехом применяется при лечении новорожденных. При необходимости применения препарата недоношенным и новорожденным детям следует учесть как ожидаемые положительные эффекты, так и возможный риск, связанный с лечением.

У новорожденных с ядерной желтухой цефоперазон не вытесняет билирубин из связей с белками плазмы крови.

Стабильность растворов

Следующие растворители и примерные концентрации цефоперазона обеспечивают устойчивость раствора при соблюдении нижеуказанных условий и в течение указанных периодов времени. По истечении указанных сроков хранения неиспользованные остатки растворов следует уничтожить.

*При температуре 15°-25°С – в течение **24** ч.*	Примерные концентрации
5 % раствор декстрозы в растворе Рингера лактата для инъекций	2-50 мг/мл
10 % раствор декстрозы для инъекций	2-50 мг/мл
*При температуре 15°-25°С – в течение **24** ч или в холодильнике (2°-8°С) – в течение **5** дней*	
Бактериостатическая вода для инъекций	300 мг/мл
5 % раствор декстрозы для инъекций	2-50 мг/мл
5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций	2-50 мг/мл
5 % раствор декстрозы в 0,2 % растворе натрия хлорида для инъекций	2-50 мг/мл
Раствор Рингера лактата для инъекций	2 мг/мл
0,5 % раствор лидокаина гидрохлорида для инъекций	300 мг/мл
0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2-300 мг/мл
Нормосол М в 5 % растворе декстрозы для инъекций	2-50 мг/мл
Нормосол R	2-50 мг/мл
Стерильная вода для инъекций	300 мг/мл
Восстановленные растворы хранят в стеклянных или пластиковых шприцах, стеклянных или гибких пластиковых контейнерах, предназначенных для парентеральных растворов.	
*В морозильной камере (от –20° до -10°С) - в течение **3** недель*	
5 % раствор декстрозы для инъекций	50 мг/мл
5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций	2 мг/мл
5 % раствор декстрозы в 0,2 % растворе натрия хлорида для инъекций	2 мг/мл
*В морозильной камере (от –20° до -10°С) - в течение **5** недель*	
0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	300 мг/мл
Стерильная вода для инъекций	300 мг/мл
В морозильной камере восстановленные растворы хранят в пластиковых шприцах или гибких пластиковых контейнерах, предназначенных для парентеральных растворов.	

Перед применением замороженные растворы препарата оттаивают при комнатной температуре. Неиспользованный размороженный раствор подлежит уничтожению. Растворы не следует повторно замораживать.

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой.

Опыт применения препарата в клинической практике свидетельствует о том, что ухудшение способности к вождению автомобиля и управлению механизмами в период

применения цефоперазона маловероятно.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г.

По 1 г цефоперазона во флакон из прозрачного бесцветного стекла класса III (Евр. Фарм.), укупоренный пробкой из галогенбутиловой резины, не содержащей латекса, обжатой алюминиевым колпачком с пластиковой защитной крышечкой типа флип-офф.

По 1 флакону с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпуск по рецепту

Держатель регистрационного удостоверения

«Пфайзер Инк.», США

235 Ист 42-я Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017, США

Фирма-производитель

«Хаупт Фарма Латина С.р.л.», Италия

С.С. 156 КМ 47,600, Борго Сан Микеле (Латина), 04100 Италия

Претензии потребителей направлять по адресу представительства корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» в Российской Федерации:

109147, Москва, Таганская ул., д. 17-23

Тел.: (+7 495) 258-55-35

Факс: (+7 495) 258-55-38

Представительство корпорации "Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн" ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов Москва

Специалист по регистрации М.А. Палашина