

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЦЕФОПЕРАБОЛ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Цефоперабол®

Международное непатентованное название: цефоперазон

Химическое название:

Натриевая соль (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-[[[(4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-ил) карбонил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-[[[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав на один флакон:

цефоперазона натриевая соль

(в пересчете на цефоперазон) — 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, цефалоспорин.

Код АТХ: [J01DD12].

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального введения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов - *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы A), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы B), *Enterococcus faecalis*, многие др. штаммы бета-гемолитических *Streptococcus* spp.; грамотрицательных микроорганизмов - *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (включая *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae* (штаммы,

продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia* spp., *Serratia* spp. (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., многих штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas* др. видов, некоторых штаммов *Acinetobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*; анаэробных микроорганизмов – грамположительных и грамотрицательных кокков (включая *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Veillonella* spp.), грамположительных споро- и неспорообразующих анаэробов (*Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp.) и грамотрицательных анаэробов (включая *Fusobacterium* spp., многие штаммы *Bacteroides fragilis* и другие штаммы *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.).

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы – 82-93 %. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) после внутримышечного введения – 1-2 ч, после внутривенного – в конце инфузии. Максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке после внутримышечного введения (1 г) – 65-75 мкг/мл, после однократного внутривенного введения (1 г) – 153 мкг/мл. C_{max} в моче после внутримышечного и внутривенного введения (1 г) – 1000 мкг/мл.

Достигает терапевтических концентраций в тканях и жидкостях организма: перитонеальной, асцитической жидкостях и спинномозговой жидкости (при менингите), моче, желчи, стенке желчного пузыря, легких, мокроте, небных миндалинах и слизистой оболочке синусов, предсердии, почках, мочеточниках, предстательной железе, яичках, матке, фаллопиевых трубах, костях, крови пуповины и амниотической жидкости.

Объем распределения 0,14-2,0 л/кг. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,6-2,4 ч, независимо от способа введения, 2,8-4,2 ч при гемодиализе, 2,2 ч – у новорожденных и детей от 2 мес. – 11 лет. Выводится с желчью – 70-80 %, почками – 20-30 % в неизменном виде. У пациентов с нарушенной функцией печени и обструкцией желчевыводящих путей $T_{1/2}$ – 3-7 ч, выведение почками – 90 % и более. Даже при тяжелых поражениях печени в желчи достигаются терапевтические концентрации, а $T_{1/2}$ удлиняется только в 2-4 раза. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью может кумулировать.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефоперазону микроорганизмами:

- бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей;
- абдоминальные инфекции (в том числе перитонит, холецистит, холангит);

- сепсис;
- менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. эндометрит);
- гонорея и другие инфекции половых путей;
- профилактика инфекционных осложнений при абдоминальных, гинекологических, кардиоваскулярных и ортопедических операциях.

Противопоказания

Гиперчувствительность к цефоперазону и другим цефалоспориновым антибиотикам.

С осторожностью

Почечно-печеночная недостаточность, колит, аллергические реакции на пенициллины в анамнезе.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

У беременных Цефоперабол® используется при уверенности, что потенциальная польза от применения для матери превышает возможный вред для плода. При назначении в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно и внутримышечно.

Взрослым – в средней суточной дозе 2-4 г, разделенной на 2 введения с интервалом 12 ч.

При тяжелом течении инфекций доза может быть увеличена до 12 г в сутки: по 2-4 г каждые 8 ч, или 3-6 г каждые 12 ч. Лечение может быть начато до получения результатов исследования чувствительности микроорганизмов. При неосложненном гонококковом уретрите – однократно внутримышечно в дозе 500 мг.

Профилактика послеоперационных осложнений: по 1 г или 2 г в/в за 30-60 мин до начала операции, с последующим повторным введением каждые 12 ч (в большинстве случаев в течение не более 24 ч). При операциях с повышенным риском инфицирования (например, операциях в колоректальной области), при операциях на открытом сердце или протезировании суставов профилактическое применение может продолжаться в течение 72 ч после завершения операции.

Больным со скоростью клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин, или креатинином выше 3,5 мг/дл – не более 4 г в сутки. При изолированной печеночной недостаточности снижения дозы не требуется, если пациент не получает максимальной дозы, т.к. компенсаторно возрастает почечная экскреция препарата до 90 % и более. У больных с печеночно-почечной недостаточностью, при обструкции желчных протоков - не более 2 г

в сутки. При сочетанном нарушении функции печени и почек рекомендуется проводить контроль концентрации цефоперазона в сыворотке крови (при условии, что суточная доза превышает 2 г), и при необходимости корректировать дозу.

У детей – в суточных дозах от 50 до 200 мг/кг в 2-3 приема (каждые 8-12 ч); новорожденным (менее 8 дней) суточную дозу 50-200 мг/кг делят на 2 приема и вводят каждые 12 ч.

У детей раннего возраста и детей с тяжелыми инфекциями, включая бактериальный менингит, суточные дозы, вплоть до 300 мг/кг, применялись без осложнений.

Дозы и длительность лечения препаратом Цефоперабол® определяются, исходя из характера и тяжести течения инфекции, и устанавливаются индивидуально. При лечении инфекций, вызванных *Streptococcus pyogenes*, у взрослых и детей продолжительность терапии должна составлять не менее 10 дней.

Правила приготовления раствора и введения

Внутримышечное введение. Для приготовления растворов для внутримышечного введения могут использоваться следующие растворители:

- вода для инъекций;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;

которые добавляют к 1 г цефоперазона в объеме 3 мл. При использовании лидокаина (при отсутствии аллергии на местные анестетики амидного типа!) раствор готовят в два этапа: для первичного разведения к 1 г цефоперазона добавляют воду для инъекций в количествах, указанных ниже, и флакон встряхивают до полного растворения порошка; к полученному раствору добавляют необходимое количество 2 % раствора лидокаина и перемешивают. Примерная концентрация лидокаина в готовом растворе – 0,5 %.

	1 этап: объем воды для инъекций	2 этап: объем 2 % раствора лидокаина
для получения раствора цефоперазона 250 мг/л	2,6 мл	0,9 мл
для получения раствора цефоперазона 330 мг/л	1,8 мл	0,6 мл

Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра).

Внутривенное введение.

Общие рекомендации.

Содержимое флакона сначала растворяют в стерильной воде для инъекций или в одном из следующих совместимых растворов для в/в введения:

- 5 % растворе декстрозы;
- 0,9 % растворе натрия хлорида;
- 10 % растворе декстрозы;
- водном растворе, содержащем 0,9 % натрия хлорида и 5 % декстрозы.

Для облегчения растворения рекомендуется использовать 5 мл растворителя на 1 г цефоперазона. Затем полученный раствор дополнительно разводят одним из совместимых растворов для в/в введения. При применении в качестве растворителя стерильной воды для инъекций её объём не должен превышать 20 мл. Для приготовления раствора для в/в введения может быть использован раствор Рингера лактат, однако его нельзя применять для начального растворения; рекомендуется двухэтапное приготовление раствора — первоначально порошок растворяют в воде для инъекций, а затем разводят раствором Рингера лактат.

При прямом (струйном) внутривенном введении максимальная разовая доза цефоперазона для взрослых составляет 2 г, для детей 50 мг/кг массы тела. Для приготовления раствора для в/в струйного введения содержимое одного флакона (1 г) растворяют в 10 мл воды для инъекций или другого совместимого растворителя. Вводят медленно, в течение 3-5 мин.

Для капельного внутривенного введения 1 г цефоперазона растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций, полученный раствор добавляют к 20-100 мл совместимого инфузионного раствора. Продолжительность введения в зависимости от объема раствора может составлять 10-30 минут и более.

Свежеприготовленные растворы цефоперазона сохраняют свою стабильность в течение 24 часов при температуре не выше 25 °C.

Побочные действия

Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка, эозинофилия, ложноположительная прямая проба Кумбса. Риск развития таких реакций повышен у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям (особенно на пенициллин) в анамнезе.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: транзиторная анемия, транзиторная нейтропения (при длительном лечении), снижение гемоглобина и гематокрита, гипопротромбинемия, увеличение протромбинового времени.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и

щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия.

Местные реакции: при в/в введении - флебит; при в/м введении - болезненность в месте введения.

Передозировка

Симптомы: неврологические нарушения, включая судороги.

Лечение: седативная терапия с применением диазепама, симптоматическая терапия; гемодиализ может способствовать выведению цефоперазона из организма, если передозировка произошла у пациента с нарушением функции почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим с 5 % раствором декстрозы, 10 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором Рингера лактат, водным раствором, содержащим Калия хлорид+Магния хлорид+Натрия ацетат+Натрия глюконат+Натрия хлорид, водным раствором, содержащим декстрозу+натрия хлорид+калия ацетат+магния ацетат, водным раствором, содержащим 0,9 % натрия хлорида и 5 % декстрозы.

Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазон и аминогликозид назначают в виде последовательного дробного внутривенного введения, или используют 2 отдельных внутривенных катетера).

При совместном применении с этанолом возможно развитие дисульфирамоподобных реакций.

Непрямые антикоагулянты, гепарин, тромболитики увеличивают риск возникновения гипопротромбинемии, кровотечения.

При совместном применении с аминогликозидами и «петлевыми» диуретиками повышается риск развития нефротоксичности, особенно у лиц с почечной недостаточностью.

Препараты, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию цефоперазона в крови и замедляют его выведение.

Особые указания

Может применяться при комбинированной терапии в сочетании с другими антибиотиками.

При совместном применении с аминогликозидами рекомендуется контролировать функцию почек.

Длительное применение может привести к развитию устойчивости возбудителей.

В период применения препарата может иметь место ложноположительная реакция на глюкозу в моче с раствором Бенедикта или Фелинга.

Во время лечения следует воздержаться от приема этанола – возможны эффекты, сходные с действием дисульфирама (гиперемия кожи лица, спазмы в области живота, тошнота, рвота, головная боль, снижение артериального давления, тахикардия, одышка).

Перед лечением необходимо собрать подробный аллергологический анамнез с целью выявления у пациента повышенной чувствительности к цефалоспорином, пенициллинам и другим лекарственным средствам. Больным с повышенной чувствительностью к пенициллину, препарат необходимо назначать с большой осторожностью, поскольку существует вероятность перекрестной гиперчувствительности между пенициллинами и цефалоспорином. При возникновении аллергической реакции во время лечения применение цефоперазона следует прекратить и начать соответствующее лечение.

Цефоперазон в значительной степени выводится с желчью. У пациентов с заболеваниями печени или обструкцией желчевыводящих путей $T_{1/2}$ цефоперазона из плазмы крови обычно удлиняется, а выведение препарата почками увеличивается. Тем не менее, даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи достигаются терапевтические концентрации цефоперазона, а $T_{1/2}$ удлиняется только в 2-4 раза. В случаях обтурации желчных протоков, тяжелого заболевания печени или сопутствующего нарушения функции почек, может появиться необходимость в изменении режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать функцию почек, печени и органов кроветворения. Это особенно важно для новорожденных, прежде всего недоношенных и маленьких детей. *Clostridium difficile* ассоциированная диарея наблюдается на фоне применения практически всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон, и проявляется от легких форм диареи до тяжелого колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами приводит к нарушению нормальной микрофлоры толстой кишки, в результате чего наблюдается усиленный рост *Clostridium difficile*, продуцирующей токсины А и В, которые и приводят к развитию *Clostridium difficile* ассоциированной диареи. Гипертоксинпродуцирующие штаммы *Clostridium difficile* ведут к повышению заболеваемости и смертности, поскольку они могут быть резистентны к проводимой антибактериальной терапии. Все случаи развития диареи у пациентов на фоне антибиотикотерапии и через 2-3 недели после прекращения лечения должны рассматриваться как подозрительные на развитие *Clostridium difficile* ассоциированной диареи. В легких случаях достаточно отмены лечения и применения йонообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина, бацитрацина или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие

перистальтику кишечника.

У пациентов, придерживающихся неполноценной диеты или имеющих нарушение всасывания пищи (например, страдающих муковисцидозом), а также пациентов, находящихся в течение продолжительного времени на парентеральном питании, может возникнуть дефицит витамина К. Таким больным должен осуществляться контроль за протромбиновым временем, и при необходимости им показано назначение экзогенного витамина К.

При необходимости применения препарата у новорожденных, в т.ч. недоношенных, следует учитывать ожидаемые положительные эффекты терапии и возможный риск, связанный с лечением. У новорожденных с ядерной желтухой цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы крови.

Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстроты реакций

Цефоперабол® не влияет на способность управлять транспортным средством или другими потенциально опасными механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г.

0,5 г; 1,0 г; 2,0 г активного вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл и 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

Растворитель — «Вода для инъекций» в стеклянных ампулах объемом 5 мл.

1. 1 флакон с препаратом и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

2. 1 флакон с препаратом, 1 ампулу с растворителем и инструкцию по применению упаковывают в пачку из картона.

3. 1 флакон с препаратом, 1 ампулу с растворителем и инструкцию по применению упаковывают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и фольги алюминиевой лакированной или без фольги. Одну контурную упаковку и инструкцию по применению вкладывают в пачку из картона.

4. 5 флаконов с препаратом упаковывают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и фольги алюминиевой лакированной или без фольги. Одну контурную упаковку и инструкцию по применению вкладывают в пачку из картона.

5. 5 флаконов с препаратом в комплекте с 5 ампулами растворителя упаковывают в кон-

Ф.А. Анохин