

Цефоперазон

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 (продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы штаммы)

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

Всасывание

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

Доза, способ введения	0*	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч
	Средние концентрации цефоперазона в сыворотке крови (мкг/мл)						
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.

Распределение

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.

Метаболизм

Цефоперазон метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дезацетилцефоперазона (M1), обладающего антибактериальной активностью, и неактивных метаболитов (M2, M3).

Выведение

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

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.

Пациенты с нарушениями функции почек

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 пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушениями функции печени

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.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

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

Показания к применению

Монотерапия

Цефоперазон показан к применению у взрослых, детей, в том числе новорожденных, 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;
- сепсис;
- менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит); гонорея и другие инфекции половых путей.

Профилактика послеоперационных инфекционных 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 и другим цефалоспорином.

С осторожностью

Выраженная обструкция желчных протоков, тяжелая печеночная недостаточность, одновременное нарушение функции печени и почек (см. раздел «Способ применения и

дозы»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

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 нежелательных реакций.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований.

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

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений

1 г или 2 г препарата вводят 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 инфекционное осложнение особенно опасно (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может продолжаться в течение 72 ч после завершения операции.

Пациенты с нарушением 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 пациентов, 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.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, выраженной обструкцией желчевыводящих путей и/или при сопутствующем нарушении функции почек суточная доза препарата не должна превышать 2 г, при этом нет необходимости контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением 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 концентрацию препарата в сыворотке крови.

Дети

50–200 мг/кг массы тела/сутки равными частями каждые 8–12 ч. При в/в струйном медленном введении максимальная разовая доза составляет 50 мг/кг массы тела; продолжительность введения – не менее 3–5 мин. Максимальная доза не должна превышать 12 г/сутки.

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

Доза у новорожденных (возраст менее 8 дней) составляет 50–200 мг/кг массы тела/сутки.

Суточную дозу вводят равными частями каждые 12 ч.

Приготовление и введение растворов препарата

Внутримышечное введение

Для приготовления растворов используют стерильную или бактериостатическую воду для инъекций, или 0,9 % раствор натрия хлорида. 0,5 г препарата разводят в 2 мл растворителя, 1 г препарата – в 4 мл с целью получения раствора с концентрацией цефоперазона 250 мг/мл.

Если необходимо приготовить раствор концентрацией 250 мг/мл и более, для уменьшения боли, связанной с инъекцией, для приготовления раствора цефоперазона рекомендуется использовать раствор лидокаина (в случае, если у пациента отсутствует гиперчувствительность на лидокаин), 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 % раствора лидокаина	Вводимый объем*
--	--	------------------------------------	---	--------------------

0,5 г	250 мг/мл	1,4 мл	0,5 мл	2,0 мл
	333 мг/мл	1,0 мл	0,3 мл	1,5 мл
1 г	250 мг/мл	2,8 мл	1,0 мл	4,0 мл
	333 мг/мл	2,0 мл	0,6 мл	3,0 мл

* Избыточный объем позволяет полностью наполнить шприц указанного объема.

Препарат вводят глубоко внутримышечно в большую ягодичную мышцу или в переднюю поверхность бедра. Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Внутривенное струйное медленное введение

К содержимому флакона добавляют один из следующих совместимых растворов из расчета 5 мл растворителя на 0,5 г цефоперазона, 10 мл растворителя на 1 г цефоперазона:

- стерильная вода для инъекций,
- 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.

Полученный раствор вводят внутривенно медленно в течение 3–5 минут, предпочтительно в крупную вену или трубку инфузионной системы, если пациент получает совместимые с цефоперазоном жидкости парентерально. Максимальная доза цефоперазона не должна превышать 2 г на одно введение у взрослых и 50 мг/кг массы тела у детей.

Внутривенное капельное введение

К содержимому флакона добавляют стерильную воду для инъекций или бактериостатическую воду для инъекций из расчета 2,5 мл растворителя на 0,5 г препарата, 5 мл растворителя на 1 г препарата.

Затем все количество полученного раствора дополнительно разводят в 20–100 мл одного 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.

Полученный раствор вводят внутривенно капельно; продолжительность внутривенного капельного введения – 15–60 мин.

Растворы препарата Цефоперазон, приготовленные с использованием совместимых растворителей, могут храниться не более 24 часов при температуре от 5 °С до 25°С.

Допускается применение пожелтевшего за время хранения раствора.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности**, нечасто – лекарственная лихорадка; очень редко – анафилактический шок**, анафилактические реакции (включая шок)**, анафилактоидные реакции (включая шок)**.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – судороги.

Нарушения со стороны сосудов: редко – кровотечения**.

Желудочно-кишечные нарушения:* часто – диарея; нечасто – тошнота, рвота**; очень редко – псевдомембранозный колит**.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – желтуха**.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – макулопапулезная сыпь, крапивница, кожный зуд**; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**, эксфолиативный дерматит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – флебит в месте введения (при в/в инфузии через катетер); нечасто – боль в месте инъекции (при внутримышечном введении).

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – эозинофилия, снижение показателя гемоглобина или гематокрита; часто – нейтропения, положительная прямая антиглобулиновая проба Кумбса, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы, транзиторное повышение концентрации азота мочевины, креатинина в плазме крови; редко –

гипопротромбинемии; очень редко – тромбоцитопения**; частота неизвестна – коагулопатия**.

* – во всех случаях эти явления поддавались симптоматической терапии или исчезали после прекращения применения препарата;

** – нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде.

Передозировка

Симптомы: 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-лактамов 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 судорогах, 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 препарата Цефоперазон. Для пациентов, находящихся на пероральном или парентеральном искусственном питании, следует исключить растворы, содержащие алкоголь.

Пробенецид. Пробенецид не влияет на концентрацию цефоперазона в сыворотке крови.

Несовместимость

Аминогликозиды. Между цефоперазоном и аминогликозидами существует физико-химическая несовместимость. При необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоном и аминогликозидом при в/м введении препараты следует вводить в разные участки тела, при в/в введении следует вводить отдельно, соблюдая определенную последовательность с как можно большим временным интервалом между введениями, либо использовать отдельные внутривенные катетеры. Цефоперазон следует вводить перед введением аминогликозида.

Особые указания

Гиперчувствительность

Сообщалось о случаях развития серьезных (в некоторых случаях с летальным исходом) реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших терапию бета-лактамами антибиотиками или цефалоспоридами, включая цефоперазон. Данные реакции более характерны для пациентов, имевших реакции гиперчувствительности к нескольким аллергенам ранее. Перед применением цефоперазона необходимо установить, не отмечалась ли ранее у пациента повышенная чувствительность к цефалоспоридам, пенициллинам и другим лекарственным средствам. У пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллину препарат необходимо применять с большой осторожностью.

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

Тяжелые кожные реакции

Сообщалось о случаях развития тяжелых (в некоторых случаях с летальным исходом) кожных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и эксфолиативный дерматит у пациентов, получавших терапию цефоперазоном. При возникновении серьезных кожных реакций применение цефоперазона следует прекратить и начать соответствующее лечение (см. раздел Побочное действие).

Коагулопатии

При применении цефоперазона сообщалось о развитии серьезных кровотечений, в том числе с летальным исходом. Лечение цефоперазоном, так же, как и лечение другими антибактериальными препаратами, может привести к дефициту в организме витамина К, приводящему в свою очередь к развитию коагулопатии. Вероятно, это связано с подавлением кишечной микрофлоры, 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 пациентов следует контролировать протромбиновое время, при необходимости назначать витамин К. В случае продолжающегося кровотечения и отсутствии альтернативного объяснения причины кровотечения следует прекратить лечение цефоперазоном.

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.

При одновременном применении аминогликозидов рекомендуется контролировать функцию почек.

Заболевания, вызванные Clostridium difficile (например, псевдомембранозный колит)

Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, 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 повреждению нормальной микрофлоры толстой кишки, в результате чего наблюдается усиленный рост *Clostridium difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины А и В, приводящие к развитию диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Гипертоксин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* являются причиной увеличения заболеваемости и летальности, так как инфекции, вызываемые этими штаммами, могут быть рефрактерны к проводимой антибактериальной терапии и могут потребовать проведение колэктомии. Все случаи развития диареи у пациентов на фоне антибиотикотерапии должны рассматриваться как подозрительные на развитие диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Необходим тщательный сбор анамнеза в случае развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* в течение 2-х месяцев после назначения антибактериальных препаратов.

Нейротоксичность

Сообщать о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспоридами. Симптомы включают энцефалопатию, судороги и/или миоклонус. Факторы риска включают пожилой возраст, почечную недостаточность, заболевания центральной нервной системы и внутривенное введение. При появлении симптомов нейротоксичности следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований

Рекомендуется использование глюкозооксидазных методов определения концентрации глюкозы в крови, ввиду возможных ложноположительных результатов при использовании неспецифических реактивов.

Применение у новорожденных

Цефоперазон с успехом применяется у 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.

Содержание натрия

Каждый флакон с 0,5 г препарата Цефоперазон содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

Каждый флакон с 1 г препарата Цефоперазон содержит 1,5 ммоль (34,4 мг) натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ухудшение способности к вождению автомобиля и управлению механизмами в период применения цефоперазона маловероятно.

Форма выпуска. Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г, 1 г.

0,5 г, 1 г действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и инструкция по медицинскому применению в пачке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество инструкций по медицинскому применению в коробке картонной.

Условия хранения. При температуре не выше 15 °С в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел.: (391) 204-14-77.