МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЦЕФОПЕРУС®

Регистрационный номер: _____

Торговое название препарата: Цефоперус®

Международное непатентованное название: цефоперазон

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

Состав:

Один флакон содержит:

активное вещество: цефоперазон натрия (в пересчёте на цефоперазон) - 0,5 г, 1 г, 2 г

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком порошок

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, цефалоспорин

Код АТХ: [J01DD12]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цефоперус® - полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра антибактериального действия.

Оказывает бактерицидное действие, обусловленное ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий. Активен in vitro в отношении большого числа клинически значимых микроорганизмов. Устойчив к действию многих бета-лактамаз.

К цефоперазону чувствительны следующие микроорганизмы: грамположительные - Staphylococcus aureus (штаммы продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический стрептококк группы А), Streptococcus agalactiae (бета-гемолитический стрептококк группы В), Enterococcus (Streptococcus faecalis, S. faecium и S. durans);

грамотрицательные: Escherichia coli, Klebsiella species (включая K. pneumoniae), Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas spp., некоторые штаммы Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae (штаммы, продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазы), Neisseria meningitides, 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 рода Bacteroides spp).

Цефоперазон также активен in vitro в отношении широкого спектра др. патогенов, однако, клиническая значимость этого неизвестна: Salmonella и Shigella spp., Serratia liquefaciens, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile, Fusobacterium spp., Eubacterium spp. и штаммы Haemophilus influenzae и Neisseria gonorrhoeae, продуцирующие бета-лактамазы.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы – 82-93 %. Время достижения максимальной концентрации (TCmax) после внутримышечного (в/м) введения – 1-2 ч, после внутривенного (в/в) – в конце инфузии. Максимальная концентрация (Cmax) после в/м введения 1 г и 2 г – 65-75 и 97 мкг/мл соответственно; после однократного в/в введения 1, 2, 3 и 4 г Cmax – 153, 252, 340 и 506 мкг/мл соответственно. Cmax в моче после в/м и в/в введения 2 г – 1 и более 2,2 мг/мл соответственно.

Достигает терапевтических концентраций в таких тканях и жидкостях организма, как перитонеальная, асцитическая жидкость и спинно-мозговая жидкость (СМЖ) (при менингите), моча, желчь, стенки желчного пузыря, легкие, мокрота, небные миндалины и слизистая оболочка синусов, предсердия, почки, мочеточники, предстательная железа, яичек, матка, фаллопиевые трубы, кости, кровь пуповины и амниотическая жидкость.

Объём распределения – 0,14-2 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 до 11 лет. Выводится с желчью - 70-80 %, почками - 20-30 % в неизмененном 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 почечно-печёночной недостаточностью может кумулировать.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефоперазону микроорганизмами: бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, перитонит, холецистит, холангит и прочие интраабдоминальные

инфекции, сепсис, менингит, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей).

Профилактика инфекционных осложнений после абдоминальных, гинекологических и ортопедических операций, а также в сердечно-сосудистой хирургии.

Противопоказания

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

С осторожностью

Почечно-печёночная недостаточность, беременность, колит в анамнезе

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

В/м и в/в (медленно струйно или капельно).

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

При в/в медленном струйном введении максимальная разовая доза – 2 г; продолжительность введения – не менее 3-5 мин. Продолжительность в/в капельного введения – 15-60 мин.

Доза для взрослых – 2-4 г/сут, разделенная на 2 введения (каждые 12 ч). При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 8 г/сут, разделенная на 2 введения (каждые 12 ч). Осложнений при применении в суточной дозе 12-16 г, разделённой на 3 введения, не было выявлено. Лечение препаратом можно начинать до получения результатов исследования чувствительности микроорганизмов.

При неосложненном гонококковом уретрите – однократно в/м в дозе 500 мг.

Профилактика послеоперационных осложнений: по 1 г или 2 г в/в за 30-90 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.

Может потребоваться коррекция дозы в случае тяжелой выраженной обструкции желчевыводящих путей, тяжелого заболевания печени или при сопутствующем нарушении функции печени и почек. В этом случае суточная доза не должна превышать 2 г, при этом нет необходимости контролировать сывороточные концентрации.

Поскольку цефоперазон в основном выводится не через почки, то корректировки дозы при нарушении функции почек при применении в рекомендуемых дозах (2-4 г/сут) не требуется. Больным, у которых скорость клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин, или концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 3,5 мг/дл, суточная доза не должна превышать 4 г.

При гемодиализе $T_{1/2}$ цефоперазона из сыворотки крови несколько уменьшается, поэтому препарат следует вводить после окончания сеанса диализа.

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

Доза для детей – 50-200 мг/кг/сут, разделенная на равные части, вводимые каждые 8-12 ч. Максимальная доза – 12 г/сут. При в/в медленном струйном введении максимальная разовая доза – 50 мг/кг; продолжительность введения – не менее 3-5 мин. Новорожденные (в возрасте менее 8 дней) – 50-200 мг/кг/сут равными частями каждые 12 ч.

При лечении инфекций, вызванных Streptococcus pyogenes, у взрослых и детей продолжительность терапии должна составлять не менее 10 дней.

Для приготовления растворов для внутримышечного введения могут использоваться стерильная вода для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида (к 1 г цефоперазона добавляют 3 мл растворителя).

В случаях, если предполагается введение раствора в концентрации, которая превышает 250 мг/мл, для приготовления раствора рекомендуется воспользоваться 0,5 % раствором лидокаина. Такой раствор можно приготовить, используя стерильную воду для инъекций и 2 % (20 мг/мл) раствор лидокаина, конечная концентрация лидокаина должна быть 0,5 %. Рекомендуется двухэтапный способ растворения: сначала добавляют нужное количество стерильной воды для инъекций, взбалтывают до полного растворения порошка, после чего добавляют необходимое количество 2 % раствора лидокаина и смешивают (см. таблицу).

Содержание цефоперазона во флаконе, г	Конечная концентрация раствора цефоперазона во флаконе, мг/мл	Объём стерильной воды, мл	Объём 2 % раствора лидокаина, мл	Объём конечного раствора, отбираемого для введения
0,5	250	1,3	0,45	2,0
0,5	333	0,9	0,3	1,5
1	250	2,6	0,9	4,0
1	333	1,8	0,6	3,0
2	250	5,2	1,8	8,0
2	333	3,7	1,2	6,0

Для приготовления растворов для внутривенного введения могут использоваться следующие растворители:

- декстроза 5 %;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- стерильная вода для инъекций.

Для капельного внутривенного введения препарат растворяют из расчета 5 мл стерильной воды для инъекций на 1 г цефоперазона, полученный раствор добавляют к соответствующему раствору для внутривенного введения до концентрации 20-100 мг/мл. При использовании в качестве растворителя стерильной воды для инъекций, ее объем не должен превышать 20 мл.

При внутривенном медленном струйном введении препарат растворяют в соответствующем растворителе с конечной концентрацией 100 мг/мл и вводят медленно в течение не менее 3-5 мин.

Побочное действие

Аллергические реакции, в т.ч. зуд кожи, макулопапулезная сыпь, крапивница, эозинофилия и лекарственная лихорадка, синдром Стивенса-Джонсона; анафилактоидные реакции (включая шок). Риск развития аллергических реакций повышен у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям (особенно на пенициллин) в анамнезе.

Местные реакции: болезненность (при в/м введении), флебит в месте в/в инъекции.

Со стороны органов пищеварения: диарея или послабление стула, тошнота, рвота, умеренное преходящее повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения: обратимая нейтропения (при длительном лечении), ложноположительная прямая проба Кумбса, снижение гемоглобина или гематокрита, эозинофилия и гипопротромбинемия, кровотечения.

Передозировка

Симптомы: неврологические нарушения, включая судороги.

Лечение: симптоматическая, седативная терапия. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоном и аминогликозидом назначают в виде последовательного дробного в/в введения лекарственных средств (ЛС), с использованием 2 отдельных в/в катетеров.

При приеме алкоголя во время лечения или в течение 5 дней после применения цефоперазона возможно развитие дисульфирамоподобной реакции, проявляющейся «приливами», повышенным потоотделением, головной болью и тахикардией. 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.

Непрямые антикоагулянты, гепарин натрия, фибринолитические средства увеличивают риск возникновения гипопротромбинемии, кровотечения.

Аминогликозиды и «петлевые» диуретики повышают риск развития нефротоксичности, особенно у лиц с почечной недостаточностью.

ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в крови и замедляют его выведение.

Особые указания

Препарат может применяться при комбинированной терапии в сочетании с другими антибиотиками.

Перед лечением необходимо собрать подробный аллергологический анамнез с целью выявления у пациента повышенной чувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам и другим ЛС. Пациентам с повышенной чувствительностью к пенициллину препарат необходимо назначать с осторожностью вследствие возможной перекрестной чувствительности. 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.

У некоторых пациентов лечение цефоперазоном может привести к дефициту витамина К в организме, что связано с подавлением кишечной флоры, синтезирующей этот витамин.

Наибольшему риску подвержены пациенты с синдромом мальабсорбции (например, при муковисцидозе), а также пациенты, придерживающиеся неполноценной диеты или находящиеся в течение продолжительного времени на парентеральном питании. У таких пациентов в период лечения следует контролировать протромбиновое время, и при необходимости назначать витамин К.

При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать функцию почек, печени и органов кроветворения. Это особенно важно для новорожденных, прежде всего недоношенных и маленьких детей.

Clostrifium 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 Clostrifium difficile, продуцирующей токсины А и В, которые и приводят к развитию Clostrifium difficile ассоциированной диареи. Гипертоксинпродуцирующие штаммы Clostrifium 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 должны рассматриваться как подозрительные на развитие Clostrifium difficile ассоциированной диареи.

В период лечения возможна ложноположительная реакция на глюкозу в моче, при проведении исследования с использованием растворов Бенедикта или Фелинга.

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.

Стабильность приготовленных растворов зависит от их концентрации и характера растворителя. Срок хранения не должен превышать 24 ч при комнатной температуре, 5 дней – при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, 3 нед. – при температуре от минус 10 до минус 20 °С. Растворы должны храниться в стеклянных или пластмассовых шприцах, стеклянных или пластмассовых флаконах, предназначенных для хранения растворов для парентерального введения.

Оттаивание замороженного препарата должно происходить при комнатной температуре. Раствор не может подвергаться повторному замораживанию. После оттаивания неиспользованный раствор препарата подлежит уничтожению.

Применение препарата не оказывает влияния на управление транспортными средствами и на обслуживание машин и механизмов, требующих особого внимания и быстрых реакций.

Форма выпуска

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

По 0,5 г, 1 г, 2 г цефоперазона в стеклянные флаконы вместимостью 10 мл, 20 мл, герметически укупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1, 5, 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачки из картона.

50 флаконов помещают в коробки из картона с 5 инструкциями по применению для поставки в стационары.

1 флакон с препаратом, 1 ампулу с растворителем (10 мл воды для инъекций) помещают в контурные ячейковые упаковки из плёнки поливинилхлоридной. 1 контурную ячейковую упаковку со скарификатором ампульным и инструкцией по применению препарата помещают в пачку из картона.

5 флаконов с препаратом помещают в контурные ячейковые упаковки из плёнки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку с 5 флаконами препарата, 1 контурную ячейковую упаковку с 5 ампулами растворителя (10 мл воды для инъекций), скарификатор ампульный, инструкцию по применению препарата помещают в пачки из картона.

При использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой скарификатор ампульный не вкладывают.

Условия хранения

В сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»)

640008, Россия, г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Тел/факс (3522) 48-16-89

E-mail: real@kurgansintez.ru

Интернет-сайт предприятия-производителя: http://www.kurgansintez.ru

Представитель фирмы В.И.Петухов