МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПАКТОЦЕФ

Регистрационное удостоверение:

Торговое название: Пактоцеф

Группировочное название: цефоперазон+[сульбактам]

Лекарственная форма:

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав на 1 флакон:

Активные вещества:

Цефоперазона натриевая соль (в пересчете на цефоперазон) - 250 мг, 500 мг, 1,0 г

Сульбактама натриевая соль (в пересчете на сульбактам) - 250 мг, 500 мг, 1,0 г

Описание: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин + бета-лактамаз ингибитор

Код АТХ: [J01DD62].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пактоцеф – комбинированный антибактериальный препарат широкого спектра действия.

Цефоперазон – полусинтетический антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения предназначенный только для парентерального использования. Действует бактерицидно, обладает широким спектром действия; высокоактивен в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Механизм действия - угнетение биосинтеза мукопептида клеточной стенки.

Сульбактам - производное основного ядра пенициллина. Является необратимым ингибитором бета-лактамаз, которые выделяются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам; предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов под действием бета-лактамаз устойчивых микроорганизмов; связываясь с пенициллинсвязывающими белками, проявляет синергизм при одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоринами. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют Neisseriaceae и Acinetobacter spp.). Сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому цефоперазон+[сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефоперазон.

Комбинация цефоперазона+[сульбактама] активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону, и действует синергидно (снижает до 4 раз минимальную подавляющую концентрацию (МПК) комбинации по сравнению с цефоперазоном) в отношении микроорганизмов: Haemophilus influenzae, Bacteroides spp., Staphylococcus spp., Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.

Цефоперазон+[сульбактам] активен in vitro в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов:

• Грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (продуцирующий и не продуцирующий пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы В), большинство других штаммов бета-гемолитических стрептококков, многие штаммы *Enterococcus faecalis*.

• Грамотрицательные микроорганизмы

Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia spp., Serratia spp. (включая *Serratia marcescens*), *Salmonella spp. и Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие *Pseudomonas spp., Acinetobacter calcoaceticus,*

Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica.

• Анаэробные микроорганизмы

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

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

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

Фармакокинетика

Всасывание и распределение: максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови цефоперазона и сульбактама после внутривенного введения цефоперазона+[сульбактам] в дозе 2 г (1 г цефоперазона, 1 г сульбактама) достигается в течение 5 мин и составляет в среднем 237 мкг/мл для цефоперазона и 130 мкг/мл для сульбактама. Это отражает более высокий объём распределения сульбактама (Vd = 18–28 л) по сравнению с таковым цефоперазона (Vd = 10–11 л).

Цефоперазон и сульбактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая асцитическую жидкость, спинномозговую жидкость (у пациентов с воспалением мозговых оболочек), мочу, слюну, миндалины, кожу, фаллопиевы трубы, яичники, матку, лёгкие, кости, желчь, желчный пузырь, аппендикс. Препарат проникает через плацентарный барьер.

Цефоперазон на 70-90 %, сульбактам на 38 % обратимо связываются с белками плазмы.

Метаболизм и выведение: период полувыведения ($T_{1/2}$) сульбактама составляет в среднем около 1 ч, $T_{1/2}$ цефоперазона – 1,7 часов. Сывороточная концентрация пропорциональна введенной дозе.

Примерно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона выводятся почками. Оставшаяся часть цефоперазона выводится в основном с желчью.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечено. При введении препарата каждые 8-12 часов кумуляция не наблюдалась.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

При нарушении функции печени

Цефоперазон активно выводится с желчью. Период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется, а выведение препарата почками увеличивается у пациентов с заболеваниями

печени и/или обструкцией желчных путей. Даже при тяжёлом нарушении функции печени в желчи достигается терапевтическая концентрация цефоперазона, а период полувыведения увеличивается только в 2-4 раза.

При нарушении функции почек

У пациентов с различной степенью нарушений функции почек, получавших цефоперазон+[сульбактам], выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (в среднем 6,9 и 9,7 ч в различных исследованиях). Гемодиализ вызывал значительные изменения $T_{1/2}$, общего клиренса и объёма распределения сульбактама.

У пожилых людей

Фармакокинетика цефоперазона+[сульбактам] изучалась у пожилых людей с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени. По сравнению со здоровыми добровольцами выявлено увеличение длительности $T_{1/2}$, снижение клиренса и повышение объёма распределения как сульбактама, так и цефоперазона. Фармакокинетика сульбактама коррелировала со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона – со степенью нарушения функции печени.

У детей

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетических параметров компонентов цефоперазона+[сульбактам] по сравнению с таковыми у взрослых. Средний $T_{1/2}$ сульбактама у детей составлял 0,9-1,4 ч, цефоперазона – 1,4-1,8 ч.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефоперазону/сульбактаму микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, бронхит, пневмония, бронхопневмония, эмпиема плевры, абсцесс лёгкого);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, отит);
- инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит);
- интраабдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, холангит, абсцессы печени);
- сепсис;
- менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, пиодермия, лимфаденит, лимфангит);

– инфекции костей и суставов (остеомиелит);
– воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, гонорея);

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к сульбактаму, цефоперазону, пенициллинам и другим бета-лактамным антибиотикам.

С осторожностью

Тяжелые нарушения функции почек и печени, колит (в т.ч. в анамнезе), детский возраст до 3 месяцев.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно (струйно и капельно) и внутримышечно.

Доза цефоперазона+[сульбактам] зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, массы тела и функции почек у пациента.

Применение у взрослых

У взрослых цефоперазон+[сульбактам] рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	цефоперазон+[сульбактам] доза (г)	сульбактам доза (г)	цефоперазон доза (г)
1:1	2,0 - 4,0	1,0 - 2,0	1,0 - 2,0

Суточную дозу следует делить на равные части и вводить каждые 12 часов.

При тяжелых и рефрактерных инфекциях суточная доза цефоперазона+[сульбактам] может быть увеличена до 8 г при соотношении основных компонентов 1:1 (т.е. 4 г цефоперазона). При необходимости введения более 8 г (при соотношении основных компонентов 1:1) увеличение дозы достигается за счет дополнительного введения

цефоперазона. Дозу следует делить на равные части и вводить каждые 12 ч. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

Применение при нарушении функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 1 г каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 2 г), а у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 500 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 1 г). При тяжелых инфекциях может потребоваться дополнительное введение цефоперазона.

Фармакокинетика сульбактама значительно изменяется при гемодиализе. Период полувыведения цефоперазона из плазмы крови несколько снижается во время гемодиализа. Следовательно, введение препарата следует планировать после диализа.

Применение при нарушении функции печени

Если регулярное мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона не проводится, то максимальная суточная доза не должна превышать 2 г (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

У детей цефоперазон+[сульбактам] рекомендуется применять в следующих суточных дозах:

Соотношение	цефоперазон+[сульбактам] доза (мг/кг/сут)	сульбактам доза (мг/кг/сут)	цефоперазон доза (мг/кг/сут)
1:1	40 - 80	20-40	20-40

Дозу следует делить на равные части и вводить каждые 6-12 часов.

При тяжелых и рефрактерных инфекциях суточная доза может быть увеличена до 160 мг/кг/сут при соотношении основных компонентов 1:1. Суточную дозу делят на 2-4 равные части. При необходимости введения более 80 мг/кг/сут, рассчитанных по активности цефоперазона, увеличение дозы достигается за счет дополнительного введения цефоперазона.

Применение у новорожденных

У новорожденных в течение первой недели жизни препарат следует вводить каждые 12 ч. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Способ приготовления растворов для парентерального применения

Разведение:

Общая доза (г)	*Эквивалентные дозы цефоперазон+[сульбактам]*	*Объём растворителя, мл*	*Максимальная конечная концентрация, мг/мл*
0,5	0,25 + 0,25	1,7	125 + 125
1,0	0,5 + 0,5	3,4	125 + 125
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

Внутримышечное введение (в/м):

Для растворения используют стерильную воду для инъекций (см. таблицу). В случае введения препарата с концентрацией цефоперазона, превышающей 250 мг/мл, рекомендуется приготовление раствора с использованием раствора лидокаина. Разведение проводят в 2 этапа – во флакон, содержащий 0,5 г препарата, добавляют 0,65 мл стерильной воды для инъекций (во флакон содержащий 1 г - 1,3 мл; во флакон, содержащий 2 г – 2,6 мл), взбалтывают до полного растворения, а затем прибавляют 0,2 мл 2% раствор лидокаина (во флакон, содержащий 1 г препарата - 0,4 мл, во флакон, содержащий 2 г – 0,8 мл). Конечный раствор будет содержать в 1 мл 0,5 % раствора лидокаина около 250 мг цефоперазона и около 250 мг сульбактама.

Внутривенное введение (в/в):

Для внутривенного введения содержимое флакона растворяют в адекватном объеме (см. таблицу) 5% раствора декстрозы, 0.9% раствора натрия хлорида, 5% раствора декстрозы в 0.225% растворе натрия хлорида, 5% раствора декстрозы в 0.9% растворе натрия хлорида или стерильной воды для инъекций и вводят в течение 3 мин.

Для внутривенного инфузионного введения растворяют, как было указано выше, затем разводят до 20-100 мл тем же растворителем и вводят в течение 15-60 мин.

Приготовление раствора с использованием раствора Рингера лактат. Так как раствор Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения, раствор готовят в два этапа: сначала используют стерильную воду для инъекций (см. таблицу), а затем полученный раствор разводят раствором Рингера лактат до концентрации сульбактама 5 мг/мл. Инфузию проводят в течение 15-60 мин.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления.

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

Аллергические реакции: макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок.

Со стороны системы кроветворения: кровотечения (дефицит витамина К), снижение числа нейтрофилов. При длительном лечении развивается обратимая нейтропения, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, преходящая эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, гипопротромбинемия.

Местные реакции: иногда после внутримышечной инъекции наблюдается преходящая боль и жжение в месте инъекции. При внутривенном введении препарата может развиться флебит в месте введения.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гематурия, ложноположительная проба Кумбса. При использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

Прочие: головная боль, лихорадка, озноб, васкулит.

Передозировка

Симптомы: неврологические нарушения, включая судороги.

Лечение: симптоматическое, эффективен гемодиализ, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Растворы цефоперазона+[сульбактам] и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а первичный катетер промывают между введением доз препаратов. Интервалы между введением в течение дня должны быть как можно большими. В процессе лечения необходимо контролировать функцию почек.

При употреблении этанола во время лечения цефоперазоном и в течение до 5 дней после его введения возможно развитие дисульфирамоподобных эффектов, характеризующихся «приливами», потливостью, головной болью и тахикардией.

У пациентов, которым необходимо искусственное питание (внутрь или парентерально), следует избегать применения растворов, содержащих этанол.

Препарат несовместим с раствором Рингера лактат, 2% раствором лидокаина (первоначальное использование воды для инъекций приводит к образованию совместимой смеси). Совместим с водой для инъекций, 5% раствором декстрозы, 0.9% раствором натрия хлорида, 5% раствором декстрозы в 0.225% растворе натрия хлорида, 5% раствором декстрозы в 0.9% растворе натрия хлорида.

Особые указания

Учитывая широкий спектр активности, можно проводить адекватную монотерапию.

У пациентов, получавших бета-лактамные антибиотики, такие как цефалоспорины, описаны случаи развития серьезных реакций повышенной чувствительности (анафилактических).

Риск реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к смерти, выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности ко многим аллергенам. При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить адекватную терапию.

При серьезных анафилактических реакциях необходимо неотложное введение эпинефрина. Внутривенно вводят глюкокортикостероиды и обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию.

Изменение дозы может потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболеваний печени, а также нарушения функции почек, сочетающегося с любым из указанных состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходимо мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона и коррекция его дозы в случае необходимости. Если регулярное мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона в таких случаях не проводится, то его суточная доза не должна превышать 2 г.

При использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложноположительная реакция на глюкозу в моче, ложноположительная проба Кумбса.

При одновременном использовании аминогликозидов необходимо контролировать функцию почек.

При длительном приеме препарата возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к росту Clostridium difficile и вызвать развитие псевдомембранозного колита. В этом случае необходима отмена препарата, назначение специфического лечения. Применение препаратов тормозящих перистальтику кишечника противопоказано.

При лечении цефоперазоном в редких случаях развивался дефицит витамина К. К группе риска можно отнести пациентов, получающих неполноценное питание, страдающих мальабсорбцией (например, при муковисцидозе) и длительно находящихся на внутривенном искусственном питании. В таких случаях, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, необходимо контролировать протромбиновое время и при наличии показаний назначать витамин К.

При длительном лечении может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать показатели функции внутренних органов, включая почки, печень и систему кроветворения, особенно у новорожденных, прежде всего недоношенных, и детей младшего возраста.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения комбинацией цефоперазон+[сульбактам] следует воздерживаться от вождения автотранспорта и выполнения работ, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг+250 мг, 500 мг+500 мг, 1 г+1 г.

По 500 мг (250 мг+250 мг), 1 г (500 мг+500 мг) или 2 г (1 г+1 г) в пересчете на сумму активных веществ в бесцветные прозрачные стеклянные флаконы, закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышками контроля первого вскрытия. На каждый флакон наклеивают этикетку. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Протекх Биосистемс Пвт. Лтд., Индия

Юридический адрес: F-1194, Читтараджан Парк, Нью Дели,19, 110019, Индия

Производитель:

Протекх Биосистемс Пвт. Лтд.

Юридический адрес: F-1194, Читтараджан Парк, Нью Дели,19, 110019, Индия

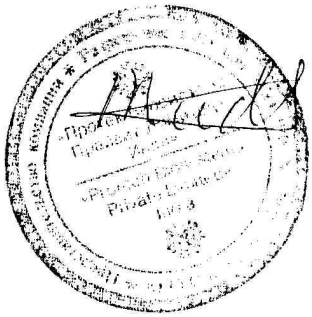
Адрес места производства: 145-146, Pace City-I Sectro-37, Gurgaon (HR)-12201

Адрес и телефон уполномоченной организации (для направления претензий потребителей и рекламаций):

Эксклюзивный дистрибьютор в России - ООО «С.П.ИНКОМЕД»

117556, Россия, Москва, Симферопольский б-р, д. 7А, тел. (495) 775-07-68

Глава представительства в России

Протек Биоситемс Пвт. Лтд.  Мудит Тиаги