ЛП-№(005676)-(РГ-RU) от 10.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕФОПЕРАЗОН+СУЛЬБАКТАМ ВЕЛФАРМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ЦЕФОПЕРАЗОН+СУЛЬБАКТАМ ВЕЛФАРМ

Международное непатентованное или группировочное наименование: цефоперазон+[сульбактам]

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

Состав на один флакон:

Действующие вещества:

Цефоперазон натрия (в пересчете на цефоперазон) – 258,5 мг (250 мг), 517 мг (500 мг), 1034 мг (1000 мг), 1550 мг (1500 мг), 2068 мг (2000 мг)

Сульбактам натрия (в пересчете на сульбактам) – 273,5 мг (250 мг), 547 мг (500 мг), 1094 мг (1000 мг), 1641 мг (1500 мг), 2188 мг (2000 мг)

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ: J01DD62

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибактериальным компонентом цефоперазона/сульбактама является цефоперазон – цефалоспорин третьего поколения, который действует на чувствительные микроорганизмы во время их активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной стенки. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*).

Однако было отмечено, что он является необратимым ингибитором большинства основных бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам.

Способность сульбактама предупреждать разрушение пенициллинов и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспоринами. Кроме того, сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

цефоперазон/сульбактам часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефоперазон.

Комбинация цефоперазона и сульбактама активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, она обладает синергизмом в отношении различных микроорганизмов, прежде всего*: 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 *Streptococcus faecalis* (энтерококки).

- 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.*).

Следующие уровни чувствительности были установлены для цефоперазона/сульбактама. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) в мкг/мл выраженная в концентрации цефоперазона для чувствительных микроорганизмов меньше либо равна 16, для организмов с промежуточной чувствительностью находится в интервале 17–63, а для резистентных – более 64. Зоны чувствительности при определении диско-диффузионным методом составляют: для чувствительных микроорганизмов ≥21 мм; с промежуточной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

чувствительностью – от 16 до 20 мм, а для резистентных ≤15 мм.

Для определения МПК может использоваться метод серийных разведений цефоперазона/сульбактама в соотношении 1:1 в бульонной или агаровой средах.

Для определения МПК диско-диффузионным методом рекомендуется использовать диск, содержащий 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона.

Следующие нормы контроля качества рекомендуются при использовании дисков, содержащих 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона. Для контрольного штамма *Acinetobacter spp.* (ATCC 43498) диаметр зоны составляет 26–32; для *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) – 22–28; для *Escherichia coli* (ATCC 25922) – 27–33; для *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) – 23–30.

Фармакокинетика

Максимальные концентрации (C_{max}) цефоперазона и сульбактама после внутривенного введения 2 г цефоперазона/сульбактама (1 г цефоперазона, 1 г сульбактама) в течение 5 мин составили в среднем 236,8 и 130,2 мкг/мл, соответственно. Это отражает более высокий объем распределения сульбактама (Vd=18,0–27,6 л) по сравнению с таковым цефоперазона (Vd=10,2–11,3 л).

После внутримышечного введения 1,5 г цефоперазона/сульбактама (1 г цефоперазона, 0,5 г сульбактама) максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона в сыворотке наблюдались в период от 15 мин до 2 ч после введения. Максимальные сывороточные концентрации были 19,0 и 64,2 мкг/мл сульбактама и цефоперазона, соответственно.

Как сульбактам, так и цефоперазон хорошо распределяются в различные ткани и жидкости, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку и др.

Приблизительно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона, введенных в виде комбинации – цефоперазон/сульбактам, выводится почками. Большая часть оставшейся дозы цефоперазона выводится с желчью. Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы. Период полувыведения сульбактама составляет в среднем около 1 ч, цефоперазона – 1,7 ч. Сывороточная концентрация пропорциональна введенной дозе. Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом при введении цефоперазона/сульбактама нет.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетики обоих компонентов цефоперазона/сульбактама не отмечено. При введении препарата каждые 8–12 ч кумуляции не наблюдалось.

Применение при нарушении функции печени

Так как цефоперазон активно выводится с желчью, то период полувыведения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

цефоперазона обычно удлиняется, а экскреция препарата почками увеличивается у пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчных путей. Даже при тяжелом нарушении функции печени в желчи достигается терапевтическая концентрация цефоперазона, а период полувыведения увеличивается только в 2–4 раза.

Применение 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 периода полувыведения сульбактама (в среднем 6,9 и 9,7 ч в различных исследованиях). Гемодиализ вызвал значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

Применение у пожилых людей

Фармакокинетика цефоперазона/сульбактама изучалась у пожилых людей с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени. По сравнению со здоровыми добровольцами выявлено увеличение длительности периода полувыведения, снижение клиренса и повышение объема распределения как сульбактама, так и цефоперазона. Фармакокинетика сульбактама коррелировала со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона – со степенью нарушения функции печени.

Применение у детей

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики компонентов цефоперазона/сульбактама по сравнению с таковыми у взрослых. Средний период полувыведения сульбактама у детей составлял от 0,91 до 1,42 ч, цефоперазона – от 1,44 до 1,88 ч.

Показания к применению

Препарат показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

– инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
– инфекции мочевыводящих путей;
– перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции;
– сепсис;
– менингит;
– инфекции кожи и мягких тканей;
– инфекции костей и суставов;
– гонорея;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит и другие инфекции половых путей.

Противопоказания

Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к любому компоненту этого препарата или к другим лекарственным препаратам этой группы, или пациентам с тяжелой гиперчувствительностью к бета-лактамным антибиотикам (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

Нарушения функции почек и печени тяжелой степени тяжести.

Новорожденные, в том числе недоношенные дети.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Надлежащие клинические исследования применения цефоперазона/сульбактама у беременных женщин не проводились.

Цефоперазон и сульбактам проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. При беременности и в период грудного вскармливания препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного.

Способ применения и дозы

Внутривенно и внутримышечно.

Применение у взрослых

У взрослых цефоперазон/сульбактам рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	Цефоперазон/Сульбактам (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 ч.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза цефоперазона/сульбактама может быть увеличена до 8 г при соотношении основных компонентов 1:1 (т.е. 4 г цефоперазона).

Пациентам, получающим цефоперазон/сульбактам в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 сыворотки крови несколько снижается во время гемодиализа. Следовательно, введение препарата следует планировать после диализа.

Применение при нарушении функции печени

Изменения дозы могут 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 суточная доза цефоперазона не превышает 2 г, нет необходимости контролировать его сывороточную концентрацию (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

У детей цефоперазон/сульбактам рекомендуется применять в следующих суточных дозах:

Соотношение	Цефоперазон/Сульбактам (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 ч.

При серьезных или рефрактерных инфекциях эти дозы могут быть увеличены до 160 мг/кг/сут для соотношения основных компонентов 1:1. Суточную дозу делят на 2–4 равные части.

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

Приготовление раствора

Общая доза (г)	Эквивалентные дозы цефоперазон+сульбактам (г)	Объем 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

3,0	1,5+1,5	10,2	125+125
4,0	2,0+2,0	13,6	125+125

- Внутримышечное введение

Приготовление раствора с использованием лидокаина. Для приготовления раствора для внутримышечного введения можно использовать 2 % раствор лидокаина гидрохлорида, однако его нельзя применять для первоначального растворения, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора – первоначально порошок растворяют в стерильной воде для инъекций, а затем разводят 2 % раствором лидокаина гидрохлорида. Суммарный объем растворителя указан в таблице выше. Конечный раствор будет содержать цефоперазон/сульбактам в соотношении 125 мг/125 мг в 1 мл 0,5 % раствора лидокаина.

- Внутривенное введение

Для приготовления *раствора для инфузий* содержимое флакона разводят в адекватном объеме (см. таблицу выше) одного из следующих инфузионных растворов: 5 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы в 0,225 % растворе натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида, 0,9 % раствор натрия хлорида или стерильная вода для инъекций, а затем разбавляют до 20 мл тем же растворителем, который применялся при первичном разведении.

Приготовление раствора с использованием лактата Рингера. Так как лактат Рингера не пригоден для первоначального разведения, раствор готовят в два этапа: сначала используют стерильную воду для инъекций (см. таблицу выше), а затем полученный раствор разводят раствором лактата Рингера до концентрации сульбактама 5 мг/мл (2 мл начального раствора разводят в 50 мл раствора лактата Рингера или 4 мл в 100 мл раствора лактата Рингера). Инфузию проводят в течение 15–60 мин.

Для *внутривенной инъекции* содержимое каждого флакона следует растворить в адекватном объеме (см. таблицу выше) одного из растворителей, описанных в ***приготовлении раствора для инфузий (см. выше)*** и вводить в течение минимум 3 мин.

Было выявлено, что комбинация цефоперазона/сульбактама совместима со следующими растворителями: вода для инъекций, 5 % раствор декстрозы, физиологический раствор, 5 % раствор декстрозы в 0,225 % физиологическом растворе и 5 % раствор декстрозы в физиологическом растворе. Цефоперазон совместим в концентрациях от 10 до 250 мг в 1 мл растворителя. Сульбактам совместим в концентрациях от 5 до 125 мг в 1 мл растворителя.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Побочное действие

Степень тяжести большей части нежелательных реакций была легкой и средней.

Сообщалось о тяжелых анафилактических реакциях (вплоть до шока) и серьезных кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Перечисленные ниже нежелательные реакции наблюдались как в ходе клинических исследований (сравнительных и не сравнительных), так и после регистрации препарата.

Нежелательные явления перечисляются далее по классам систем органов и частоте. Частоты определяются следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, но <1/10), нечастые (≥1/1000, но <1/100), редкие (≥1/10000, но <1/1000), очень редкие (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения[§], нейтропения[§], положительная прямая реакция Кумбса[§], снижение гемоглобина[§], снижение гематокрита[§], тромбоцитопения[§]; часто – коагулопатия[*], эозинофилия[§]; частота неизвестна – гипопротромбинемия[*].

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактический шок[*†], анафилактическая реакция[*†], анафилактоидная реакция[†] (включая шок)[*], реакции гиперчувствительности[*†].

Нарушения со стороны нервной системы: редко – головная боль; частота неизвестна – судороги.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – кровотечение[*†], васкулит[*], артериальная гипотензия[*].

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна – псевдомембранозный колит[*].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности аланинаминотрансферазы[§], аспартатаминотрансферазы[§], щелочной фосфатазы в крови[§], повышение концентрации билирубина в крови[§]; частота неизвестна – желтуха[*].

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – гематурия[*].

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – флебит в месте инфузии, боль и жжение в месте инъекции, лихорадка, озноб.

[§]При расчете частот нежелательных реакций в виде отклонений от нормы результатов лабораторных анализов учтены все имеющиеся данные результатов анализов, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

данные пациентов, у которых отклонения от нормы наблюдались на исходном уровне. Применен такой консервативный подход, так как исходные данные не позволяли разделить подмножество пациентов с отклонениями результатов анализов на исходном уровне, у которых значительные изменения результатов лабораторных анализов возникли после начала лечения, и подмножество пациентов с отклонениями результатов анализов на исходном уровне, у которых после начала лечения не было значительных изменений результатов лабораторных анализов.

Что касается количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита, в отчетах по исследованиям сообщается только об отклонениях от нормы. Не указывается, произошло ли повышение или снижение показателей.

*Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

†Имеются сообщения о случаях с летальным исходом.

Передозировка

Информация об острой токсичности цефоперазона и сульбактама у человека ограничена. При передозировке можно ожидать появления нежелательных эффектов, зарегистрированных при использовании препарата. Необходимо учитывать тот факт, что высокая концентрация бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости может привести к неврологическим нарушениям, включая судороги.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Растворы цефоперазона/сульбактама и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия цефоперазоном/сульбактамом и аминогликозидом, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а первичный катетер достаточно хорошо промывают раствором между введением доз препаратов. Интервалы между введением цефоперазона/сульбактама и аминогликозида в течение дня должны быть как можно большими.

При приеме этанола во время лечения цефоперазоном и в течение до 5 дней после его введения были зарегистрированы дисульфирамоподобные эффекты, характеризующиеся «приливами», потливостью, головной болью и тахикардией. У пациентов, которым необходимо искусственное питание (внутрь или парентерально), следует избегать применения растворов, содержащих этанол.

При использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

Особые указания

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к летальному исходу, на фоне терапии бета-лактамными антибиотиками, включая цефалоспорины, в том числе цефоперазоном/сульбактамом. Риск реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к смерти, выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности ко многим аллергенам. Перед началом терапии препаратом следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить были ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел «Противопоказания»). Антибиотики следует назначать с осторожностью любому пациенту, у которого обнаружена какая-либо форма аллергии, особенно на лекарственные средства.

При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить адекватную терапию.

При серьезных анафилактических реакциях (см. раздел «Побочное действие») необходимо неотложное введение эпинефрина, глюкокортикостероидов, обеспечение проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

Тяжелые кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»), наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном/сульбактамом. В случае развития тяжелых кожных реакций следует прекратить прием препарата и начать соответствующее лечение.

Сообщалось о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспоринами. 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.

Пациентов следует предупреждать о возможности проявления дисульфирамоподобных эффектов при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения цефоперазоном/сульбактамом.

Изменения дозы могут потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболеваний печени, а также нарушения функции почек, сочетающейся с любым из указанных состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходимо мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

коррекция его дозы в случае необходимости. Если суточная доза цефоперазона не превышает 2 г, нет необходимости контролировать его сывороточную концентрацию.

Серьезные случаи кровотечений, включая летальный исход, наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном/сульбактамом. При лечении цефоперазоном развивался дефицит витамина К, приводящий к коагулопатии. Причиной его вероятно, является подавление нормальной микрофлоры кишечника, которая синтезирует этот витамин. К группе риска можно отнести пациентов, получающих неполноценное питание, с синдромом мальабсорбции (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. Необходимо прекратить прием цефоперазона/сульбактама при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

При длительном лечении цефоперазоном/сульбактамом, как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Пациентов необходимо тщательно наблюдать во время лечения. 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.

О случаях диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон/сульбактам. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile.*

Clostridium difficile вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile.* Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колоноэктомия.

Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.

Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков.

Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение у новорожденных

Цефоперазон/сульбактам эффективен у маленьких детей. Применение этого препарата не изучали достаточно широко у новорожденных, в том числе недоношенных детей. Таким образом, до начала терапии препаратом у недоношенных детей и новорожденных, следует оценить степень пользы для пациента и риск развития серьезных нежелательных реакций.

Цефоперазон не вытесняет билирубин из белковых соединений в плазме крови.

Содержание натрия

В каждом флаконе лекарственного препарата в дозировке 250 мг+250 мг содержится 1,4 ммоль (33,5 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 500 мг+500 мг – 2,9 ммоль (67,1 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 1000 мг+1000 мг – 5,8 ммоль (134 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 1500 мг+1500 мг – 8,7 ммоль (201,3 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 2000 мг+2000 мг – 11,7 ммоль (268,4 мг) натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

На основании клинического опыта применения препарата его влияние на способность вождения автотранспорта и управления механизмами маловероятно.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг+250 мг, 500 мг+500 мг, 1000 мг+1000 мг, 1500 мг+1500 мг, 2000 мг+2000 мг.

По 250 мг+250 мг, 500 мг+500 мг, 1000 мг+1000 мг, 1500 мг+1500 мг, 2000 мг+2000 мг действующих веществ во флаконы вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл прозрачного бесцветного стекла 1–2 гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1, 5, 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с разделительными перегородками или без них.

25, 50, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в тару из гофрированного картона или в коробку из картона (для стационаров).

Упаковка с растворителем:

Растворитель: «Вода для инъекций растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций» в ампулах по 5 мл, 10 мл или 20 мл.

Для дозировок 250 мг+250 мг, 500 мг+500 мг

1 флакон с препаратом, 1 ампулу по 5 мл с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.05.2024 № 10162
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пленки полимерной или в пачку из картона с разделительными перегородками.

Для дозировок 1000 мг+1000 мг, 1500 мг+1500 мг, 2000 мг+2000 мг

1 флакон с препаратом, 2 ампулы по 5 мл или 1, 2 ампулы по 10 мл, или 1 ампулу по 20 мл с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки полимерной или в пачку из картона с разделительными перегородками.

1 контурную ячейковую упаковку помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению, скарификатор ампульный.

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

Производитель

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Рузфарма» (ООО «Рузфарма»)

143132, Московская обл., Рузский район, г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр. 1

Организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

E-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях препарата можно по телефону +7 (3522) 55-51-80 или на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «ПРОДУКЦИЯ» – «Фармаконадзор».