ЛП-№(003166)-(РГ-RU) от 11.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕФОПЕРАЗОН И СУЛЬБАКТАМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Цефоперазон и Сульбактам

Международное непатентованное или группировочное наименование: Цефоперазон + [Сульбактам]

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

Состав на 1 флакон:

Действующие вещества:

Цефоперазон натрия (в пересчете на цефоперазон) – 258,5 мг (250 мг); 517 мг (500 мг); 1,034 г (1,0 г); 1,55 г (1,5 г); 2,068 г (2,0 г)

Сульбактам натрия (в пересчете на сульбактам) – 273,5 мг (250 мг); 547 мг (500 мг); 1,094 г (1,0 г); 1,641 г (1,5 г); 2,188 г (2,0 г)

Описание: порошок белого или почти белого цвета

Фармакотерапевтическая группа:

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

Код АТХ: [J01DD62]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибактериальным компонентом сульбактама/цефоперазона 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Комбинация сульбактама и цефоперазона 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.*

Сульбактам/цефоперазон 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 сульбактама / цефоперазона. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) в мкг/мл выраженная в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

концентрации цефоперазона для чувствительных микроорганизмов меньше либо равна 16, для микроорганизмов 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 чувствительностью - от 16 до 20 мм, а для резистентных ≤ 15 мм.

Для определения МПК может использоваться метод серийных разведений сульбактама / цефоперазона 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 сульбактама и цефоперазона после внутривенного введения 2 г сульбактама/цефоперазона (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) в течение 5 мин составили в среднем 130,2 и 236,8 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 сульбактама/цефоперазона (0,5 г сульбактама, 1 г цефоперазона) 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 - сульбактам/цефоперазон, 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 сульбактамом и цефоперазоном при введении сульбактама/цефоперазона нет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Применение при нарушении функции печени

Т.к. цефоперазон активно выводится с желчью, то период полувыведения 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 сульбактам/цефоперазон, 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 вызывал значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

Применение у пожилых людей

Фармакокинетика сульбактама/цефоперазона 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 сульбактама/цефоперазона 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 Цефоперазон и Сульбактам показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Инфекции мочевыводящих путей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции.

Сепсис.

Менингит.

Инфекции кожи и мягких тканей.

Инфекции костей и суставов.

Гонорея.

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

Противопоказания

Препарат Цефоперазон и Сульбактам противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью на пенициллины, сульбактам, цефоперазон или любые другие цефалоспорины.

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 сульбактама/цефоперазона у беременных женщин не проводились.

Сульбактам и цефоперазон 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 сульбактам/цефоперазон рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	Сульбактам/Цефоперазон	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Пациентам, получающим сульбактам/цефоперазон 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 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 сульбактам/цефоперазон рекомендуется применять в следующих суточных дозах:

Соотношение	Сульбактам/Цефоперазон (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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 сульбактам+цефоперазон, (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
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. Внутримышечное введение не рекомендуется в случае разовой дозы, превышающей 2 г. Конечный раствор будет содержать цефоперазон/сульбактам в соотношении 125 мг/125 мг в 1 мл 0,5 % раствора лидокаина.

Раствор препарата вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрат ягодицы или латеральная поверхность бедра).

Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного введения раствора в кровеносный сосуд.

Раствор препарата, приготовленный с использованием лидокаина, нельзя вводить внутривенно.

Внутривенное введение

Для приготовления *раствора для инфузий* содержимое флакона разводят в адекватном объеме (см. таблицу) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

вода для инъекций, а затем разбавляют до 20 мл тем же растворителем, который применялся при первичном разведении.

Приготовления 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).

Внутривенную инфузию проводят в течение 15–60 минут.

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

При внутривенной инъекции препарат вводят в течение минимум 3 минут.

Побочное действие

В целом цефоперазон+сульбактам хорошо переносится. Степень тяжести большей части нежелательных реакций была легкой и средней, и они сохраняются до конца лечения. Все нежелательные реакции, перечисленные в инструкции по медицинскому применению препарата, представлены в соответствии с классификацией MedDRA. В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены согласно степени клинической важности.

Таблица нежелательных реакций

Класс систем органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥1/100, но <1/10	Нечасто ≥1/1 000, но <1/100	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения§, нейтропения§, положительная прямая реакция Кумбса§, снижение гемоглобина и гематокрита§, тромбоцитопения§	Коагулопатия*, эозинофилия§		Гипопротромбинемия*
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактический шок*†, анафилактическая реакция*†,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

				анафилактоидная реакция† (включая шок) *, реакции гиперчувствительности*†
Нарушения со стороны нервной системы			Головная боль	
Нарушения со стороны сосудов				Кровотечение*†, васкулит*, артериальная гипотензия*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диарея, тошнота, рвоты		Псевдомембранозный колит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы[§], аспартатаминотрансферазы[§], щелочной фосфатазы в крови[§]	Повышение концентрации билирубина в крови[§]		Желтуха*
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани			Зуд, крапивница	Токсический эпидермальный некролиз*†, синдром Стивенса-Джонсона*†, эксфолиативный дерматит*†, макулопапулезная сыпь*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Флебит в месте инфузии, боль и жжение в месте инъекции, лихорадка, озноб	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

*Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного применения цефоперазона+сульбактама.

§ При расчете частот нежелательных реакций в виде отклонений от нормы результатов лабораторных анализов учтены все имеющиеся данные результатов анализов, включая 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 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 повышение или снижение показателей.

† 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 препарата Цефоперазон и Сульбактам и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия препаратом Цефоперазон и Сульбактам и аминогликозидом, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а первичный катетер достаточно хорошо промывают раствором

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

между введением доз препаратов. Интервалы между введением препаратов Цефоперазон и Сульбактам и аминогликозида в течение дня должны быть как можно большими.

Этанол

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 ложно-положительная 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 сульбактамом/цефоперазоном. 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.

Тяжелые кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит, в некоторых случаях с летальным исходом, наблюдались у пациентов, получающих терапию сульбактамом/цефоперазоном. В случае развития тяжелых кожных реакций следует прекратить прием сульбактама/цефоперазона и начать соответствующее лечение.

При серьезных анафилактических реакциях необходимо неотложное введение эпинефрина, глюкокортикостероидов, обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию.

Пациентов следует предупреждать о возможности проявления дисульфирамоподобных эффектов при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения препаратом Цефоперазон и Сульбактам.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 сульбактамом/цефоперазоном. 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 сульбактама/цефоперазона при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

При длительном лечении препаратом Цефоперазон и Сульбактам, 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 сульбактам/цефоперазон. 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 колонэктомия. 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.

Применение у новорожденных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Цефоперазон не вытесняет билирубин из белковых соединений в плазме крови.

Содержание натрия.

В каждом флаконе лекарственного препарата Цефоперазон и Сульбактам 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 1 г + 1 г - 5,8 ммоль (134 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 1,5 г + 1,5 г - 8,7 ммоль (201,3 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 2 г + 2 г - 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 сульбактама/цефоперазона 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; 1 г + 1 г; 1,5 г + 1,5 г; 2 г + 2 г.

По 500 мг (250 мг + 250 мг), 1 г (500 мг + 500 мг), 2 г (1 г + 1 г), 3 г (1,5 г + 1,5 г) или 4 г (2 г + 2 г) препарата в пересчете на сумму действующих веществ в бесцветные прозрачные флаконы из нейтрального стекла I класса вместимостью 10 мл или 20 мл (для 500 мг), 20 мл (для 1 г и 2 г), 20 мл или 30 мл (для 3 г и 4 г), закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками или алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышками контроля первого вскрытия.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся из бумаги этикеточной.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению 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

3 года.

Не применять по истечении срока годности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17373
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

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

АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА», Россия

РФ, 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

тел./факс: +7 (495) 785-51-30

Производитель:

ООО «Рузфарма», Россия

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

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

АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА», Россия

РФ, 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр.2

тел./факс: +7 (495) 785-51-30