ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЦЕФОПЕРАЗОН и СУЛЬБАКТАМ СПЕНСЕР

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Цефоперазон и Сульбактам Спенсер
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.
Состав
Активные вещества: цефоперазона натриевая соль (эквивалентно цефоперазону) – 1000 мг; сульбактама натриевая соль (эквивалентно сульбактаму) - 1000 мг.
Описание: от белого до белого с желтоватым оттенком цвета кристаллический порошок.
Фармакотерапевтическая группа
Антибиотик - цефалоспорин + ингибитор бета-лактамаз;
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 цефоперазон/сульбактам 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 species, Staphylococcus species, 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 u 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 species* и *Fusobacterium spp.*).

Грамположительные и грамотрицательные кокки (включая *Peptococcus, Peptostreptococcus 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 более 21 мм; с промежуточной чувствительностью - от16 до 20 мм, а для резистентных – более 15 мм.

Фармакокинетика

Максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона после внутривенного введения 2 г цефоперазона/сульбактама (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 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. Сульбактам и цефоперазон проникают через плацентарный барьер.

Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефоперазоном при введении цефоперазона/сульбактама нет.

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

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.

При нарушении функции печени

Цефоперазон активно выводится с желчью. Период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется, а экскреция препарата почками увеличивается у больных 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 2-4 раза.

При нарушении функции почек

У больных с различной степенью нарушений функции почек, получавших цефоперазон/сульбактам, выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У больных 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 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

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:
- инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей;
- инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих путей;
- перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции;
- сепсис, менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, гонорея и другие инфекции мочеполового тракта;
- профилактика послеоперационных осложнений.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пенициллину, сульбактаму, цефоперазону или другим цефалоспоринам и бета-лактамам.

С осторожностью

Тяжелые нарушения функции почек и печени, детский возраст до 3 месяцев.

Применение при беременности и в период лактации

При беременности препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно и внутримышечно.

Применение у взрослых

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

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

Больным, 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 больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 1 г каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 2 г), а у больных 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

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 сульбактам/цефоперазон 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 часов.

При серьезных или рефрактерных инфекциях эти дозировки 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	Объем растворителя	Макс. конечная конц. (мг/мл)
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

- Внутримышечное введение

Приготовления 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 составляет 6,7 мл. 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 *внутривенной инфузии* разводят 2 г (1г+1г) Цефоперазона и Сульбактама в начальном объеме 6,7 мл одного из следующих инфузионных растворов: 5% раствор декстрозы в воде, 5% раствор декстрозы в 0,225% растворе хлорида натрия, 5% раствор декстрозы в физиологическом растворе, 0,9% раствор натрия хлорида или стерильная вода для инъекций, а затем разводят до 20 мл тем же растворителем.

Приготовление раствора с использованием лактата Рингера. Так как лактат Рингера не пригоден для первоначального разведения, раствор готовят в два этапа: сначала используют воду для инъекций (см. таблицу), 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 6,7 мл одном

из растворителей, описанных выше, и вводить в течение минимум 3 минут.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: гиперчувствительность, проявляющаяся в виде макулопапулезной сыпи и крапивницы, а также зуд, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок.

Со стороны системы кроветворения: снижение числа нейтрофилов. При длительном лечении может развиться обратимая нейтропения, снижение уровня гемоглобина и гематокрита. Наблюдается преходящая эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, гипопротромбинемия.

Лабораторные показатели: преходящее повышение «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови, гиперкреатининемия, гематурия. У некоторых пациентов во время лечения наблюдалась положительная проба Кумбса. При использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложно-положительная реакция на глюкозу в моче.

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

Другие: головная боль, лихорадка, боли при инъекции, озноб, васкулит.

Передозировка

Информация об острой токсичности цефоперазона натрия и сульбактама натрия 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 больных с нарушенной функцией почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Растворы цефоперазон/сульбактам и аминогликозидов не следует прямо 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 достаточно хорошо промывают раствором между введением доз препаратов. Интервалы между введением в течение дня должны быть как можно большими.

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

Особые указания

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 адреналина. Назначают кислород, внутривенно вводят глюкокортикостероиды и обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию.

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 больных 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 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 больных, получающих антикоагулянты, необходимо контролировать протромбиновое время и при наличии показаний назначать витамин К.
При длительном лечении может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Больных 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.

Форма выпуска
Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения по 2 г (1.0 г цефоперазона + 1.0 г сульбактама) действующего вещества во флакон прозрачного бесцветного стекла, укупоренного пробкой из хлорбутиловой резины, обжатой алюминиевым кольцом. По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности
Порошок: 2 года
Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель:
«Купер Фарма», Индия
12/12 Шакти Нагар Дели – 110007
«Cooper Pharma», India
12/12 Shakti Nagar
Delhi – 110007

Владелец РУ:
Спенсер Фарма ЮКей Лимитед
Суите 401, Маргарет Стреет 29-30,
Лондон, WIW 8SA

Генеральный дистрибьютер/ Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО "Шаран Фарма"
125438, Москва, ул. Михалковская 63Б, стр.2
Тел: 6170227
e-mail: sharanpharma@mail.ru

И.о. Директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Представитель фирмы Т.Л. Кононенко