ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Цефпар СВ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Цефпар СВ

МНН или группировочное название: цефоперазон + сульбактам

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

Состав:
В 1 флаконе содержится:
Активные вещества: цефоперазон натрия (эквивалентно цефоперазону) и сульбактам натрия (эквивалентно сульбактаму) - 0,5 г+0,5 г; 1,0 г + 1,0 г.

Описание: Порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик- цефалоспорин + бета-лактамаз ингибитор
Код АТХ [J01DD62].

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Антибактериальным компонентом цефоперазона+сульбактам 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 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

Максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона после внутривенного введения (в/в) 2 г цефоперазона+сульбактам (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) в течение 5 мин составили в среднем 130 и 237 мкг/мл соответственно. Это отражает более высокий объем распределения сульбактама по сравнению с таковым цефоперазона.

Как сульбактам, так и цефоперазон хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку и др. Сульбактам и цефоперазон проникают через плацентарный барьер.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетики обоих компонентов препарата 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. Оставшаяся часть цефоперазона выводится с желчью. Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы. Период полувыведения (T1/2) 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. T1/2 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 T1/2 сульбактама (до 9,7 ч). 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 нарушениями функции печени. По сравнению со здоровыми добровольцами выявлено увеличение длительности T1/2, снижение клиренса и повышение Vd 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+сульбактам по сравнению с таковыми у взрослых. T1/2 сульбактама у детей составлял от 0,9 до 1,4 ч, цефоперазона - от 1,4 до 1,9 ч.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей;
- перитонит, холецистит, холангит;
- сепсис, менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- воспалительные заболевания органов малого таза, включая эндометрит, гонорею.

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 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 (струйно и капельно) и внутримышечно.

Применение у взрослых

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

Соотношение цефоперазон и 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 устойчивых к стандартным дозам 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 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 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 устойчивых к стандартным дозам 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
1,0	0,5 + 0,5	3,4	125 + 125
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

Внутримышечное введение:

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

Внутривенное введение:

Для в/в 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 в/в 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 лактата Рингера. Так как лактат Рингера не пригоден для первоначального разведения, раствор готовят в два этапа: сначала используют стерильную воду для инъекций (см. таблицу), а затем полученный раствор разводят

раствором лактата Рингера до концентрации сульбактама 5 мг/мл. Инфузию проводят в течение 15-60 мин.

Побочное действие

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 в/м инъекции наблюдается преходящая боль и жжение в месте инъекции. При в/в введении препарата может развиться флебит в месте введения.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, преходящее повышение «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови, 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 больных с нарушенной функцией почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Растворы цефоперазона+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 промывают 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 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 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 использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

При одновременном использовании аминогликозидов необходимо контролировать функцию почек.

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. При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать показатели функции внутренних органов, включая почки, печень и систему кроветворения.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г +0,5 г, 1,0 г + 1,0 г. По 1,0 г или 2,0 г (0,5 г + 0,5 г; 1,0 г + 1,0 г) в стеклянные флаконы вместимостью 20 мл из бесцветного стекла, укупоренные резиновыми пробками, обкатанными алюминиевыми колпачками с предохранительной пластмассовой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Для стационаров: 50 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

Список Б. 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:

Карнатака Антибиотикс & Фармасьютикалс Лимитед,

Плот № 14,11фазе Пения, Бангалор-560058, Индия.

Маркетинг и дистрибуция

ООО «Русюрофарм»

119571, г. Москва, Ленинский проспект,

Дом 148, офис 137, тел/факс (495)5140691.

Представитель фирмы

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА