МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009614/09- 161115
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БАКПЕРАЗОН

порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг + 250 мг, 0,5 г + 0,5 г и 1 г + 1 г

Джепак Интернейшенл, Индия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 161115 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологическое действие ***Фармакодинамика*** Комбинированный препарат. Цефалоспорин III поколения в комбинации с ингибитором бета-лактамаз. Цефоперазон – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия, предназначенный только для парентерального применения. Действует на чувствительные микроорганизмы во время их активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной стенки. Сульбактам – производное пеницилановой кислоты. Является необратимым ингибитором бета-лактамаз. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют Neisseriaceae и Acinetobacter). Способность сульбактама предупреждать разрушение пенициллинов и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами	**Фармакологическое действие** ***Фармакодинамика*** Антибактериальным компонентом цефоперазон + 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

была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспоринами. Сульбактам связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, поэтому цефоперазон + сульбактам часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефоперазон. Цефоперазон + сульбактам активен в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, обладает синергизмом в отношении следующих микроорганизмов: Haemophilus influenzae, Bacteroides spp., Staphylococcus spp., Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus. Активен in vitro в отношении широкого спектра микроорганизмов: *грамположительные бактерии* - Staphylococcus aureus (в т.ч. штаммы, образующие и не образующие пенициллиназы), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический штамм группы А), Streptococcus agalactiae (бета-гемолитический штамм группы В), большинство штаммов бета-гемолитических Streptococcus spp., Enterococcus faecalis; *грамотрицательные бактерии* - Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia	цефоперазон. Комбинация цефоперазон + сульбактам 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 inflitenzae. 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., Lactobacillus spp.*). Следующие уровни чувствительности были установлены для цефоперазона + сульбактама:

spp., Serratia spp. (включая Serratia marcescens), Salmonella spp., Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica; *анаэробные бактерии* - Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Veillonella spp., Clostridium spp., Eubacter spp., Lactobacillus spp.	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 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.
Фармакокинетика Максимальная концентрация (C_{max}) сульбактама и цефоперазона после внутривенного (в/в) введения Бакперазона в дозе 2 г (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) достигается в течение 5 мин и составляет в среднем 130.2 и 236.8 мкг/мл соответственно. Это отражает более высокий объем распределения (V_d) сульбактама (от 8.0 до 27.6 л) по сравнению с таковым цефоперазона (от 10.2 до 11.3 л). Как сульбактам, так и цефоперазон хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку. При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов не отмечено. При введении препарата каждые 8-12 ч	***Фармакокинетика*** Максимальные концентрации цефоперазона + сульбактама, 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 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 - 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.

кумуляция не наблюдалась. Примерно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона выводятся почками. Оставшаяся часть цефоперазона выводится в основном с желчью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) сульбактама составляет в среднем около 1 ч, $T_{1/2}$ цефоперазона – 1.7 ч. Фармакокинетика в особых клинических случаях У больных с различной степенью нарушения функции почек выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина (КК). У больных с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (в среднем 6.9 и 9.7 ч в различных исследованиях). Гемодиализ вызывал значительные изменения $T_{1/2}$, общего клиренса из организма и V_d сульбактама. В то же время существенных изменений фармакокинетики цефоперазона у больных с почечной недостаточностью не выявлено. $T_{1/2}$ цефоперазона несколько уменьшается во время гемодиализа. Фармакокинетика цефоперазона + сульбактама изучалась у пожилых людей с почечной недостаточностью и нарушениями функции печени. По сравнению со здоровыми добровольцами выявлено увеличение длительности $T_{1/2}$, снижение клиренса и повышение V_d как сульбактама, так и цефоперазона. Фармакокинетика сульбактама коррелировала со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона – со степенью	Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефоперазоном 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* 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 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 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 цефоперазона, так и сульбактама. Фармакокинетика цефоперазона коррелировала со степенью нарушения функции печени, а фармакокинетика сульбактама - со степенью нарушения функции почек. *Применение у детей* В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики компонентов цефоперазона + сульбактама по

нарушения функции печени. Так как цефоперазон активно выводится с желчью, то $T_{1/2}$ цефоперазона обычно удлиняется, а выведение 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 $T_{1/2}$ увеличивается всего в 2-4 раза. В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетических параметров компонентов цефоперазон + сульбактам по сравнению с таковыми у взрослых. Средний $T_{1/2}$ сульбактама у детей составлял от 0.91 до 1.42 ч, цефоперазона – от 1.44 до 1.88 ч.	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 к препаратам микроорганизмам: - инфекции дыхательных путей; - интраабдоминальные инфекции (в том числе перитонит, холецистит и др.); - септицемия; - бактериальный менингит; - инфекции кожи и мягких тканей; - инфекции костей и суставов; - инфекции органов малого таза; - инфекции мочевыводящих путей (в том числе гонорея).	**Показания к применению** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные 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. Воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит и другие инфекции половых путей.
С осторожностью при нарушениях функции почек и печени, колит (в т.ч. в анамнезе), недоношенным новорожденным.	**С осторожностью** Нарушения функции почек и печени тяжелой степени тяжести. Новорожденные, в том числе недоношенные дети.

Применение при беременности и в период лактации

Применение препарата в период беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия

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

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

Система 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, ложно-

Применение при беременности и в период лактации

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 лактации препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного.

Побочное действие

В целом цефоперазон + сульбактам хорошо переносится. Степень тяжести большей части нежелательных явлений была легкой и средней, и они сохраняются до конца лечения. Перечисленные ниже нежелательные реакции наблюдались как в ходе клинических исследований (сравнительных и несравнительных), так и после регистрации препарата.

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.

Частота побочных реакций приведена в таблице в виде градаций в соответствии с категориями CIOMS III (Совета международных медицинских научных организаций):

очень часто ≥ 1/10 (≥ 10 %); часто ≥ 1/100 и < 1/10 (≥ 1 % и < 10 %); нечасто ≥1/1000 и < 1/100 (≥ 0,1 % и < 1 %); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* ≥ 1/10 : лейкопения*, нейтропения*, положительная прямая реакция Кумбса*, снижение гемоглобина*, снижение гематокрита*, тромбоцитопения*
	Часто ≥ 1/100 и < 1/10: эозинофилия*
	Частота неизвестна: гипопротромбинемия

положительная проба Кумбса. При использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложноположительная реакция на глюкозу в моче.
Прочие: головная боль, лихорадка, озноб, васкулит.

Нарушения со Стороны иммунной системы	*Частота неизвестна:* анафилактоидная реакция (включая шок)**, реакция гиперчувствительности** (в том числе анафилактический шок)
Нарушения со стороны нервной системы	*Нечасто* ≥1/1000 и < 1/100: головная боль
Нарушения со стороны сосудов	*Частота неизвестна:* васкулит, артериальная гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Часто* ≥ 1/100 и < 1/10: диарея, тошнота, рвота
	Частота неизвестна: псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Очень часто* ≥ 1/10 : повышение активности аланинаминотрансферазы*, аспартатаминотрансферазы* щелочной фосфатазы крови*
	Часто ≥ 1/100 и < 1/10: повышение концентрации билирубина в крови*
	Частота неизвестна: желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	*Нечасто* ≥1/1000 и < 1/100: зуд, крапивница
	Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз **, синдром Стивенса-Джонса, макулопапулезная сыпь.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Частота неизвестна:* гематурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Нечасто* ≥1/1000 и < 1/100: 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 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

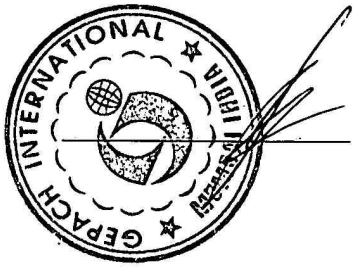
	изменения результатов лабораторных анализов возникли после начала лечения, и подмножество пациентов с отклонениями результатов анализов на исходном уровне, у которых после начала лечения не было значительных изменений результатов лабораторных анализов. Что касается количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита, в отчетах по исследованиям сообщается только об отклонениях от нормы. Не указывается, произошло повышение или снижение показателей. **Имеются сообщения о случаях с летальным исходом.
Передозировка Сведения об острой токсичности цефоперазона и сульбактама ограничены. Симптомы: неврологические нарушения, включая судороги. Лечение: симптоматическое, эффективен гемодиализ, особенно у больных с нарушенной функцией почек.	**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 препаратами Растворы Бакперазона и аминогликозидов не следует прямо смешивать, учитывая физическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия Бакперазоном и аминогликозидами, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а первичный катетер промывают адекватным раствором (5 % раствор декстрозы, 0.9 % раствор NaCl, 5 % раствор декстрозы в 0.225 % растворе NaCl, 5 % раствор декстрозы в 0.9 % растворе NaCl или стерильная вода для инъекций) между введением доз препаратов. Интервалы между введением Бакперазона и аминогликозида в	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Растворы препарата цефоперазон + сульбактам и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия препаратом 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 препаратов цефоперазон + 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

течение дня должны быть как можно большими. Несовместим с раствором Рингера, 2 % раствором лидокаина гидрохлорида (первоначальное использование воды для инъекций приводит к образованию совместимой смеси). При употреблении этанола во время лечения препаратом и в течение до 5 дней после его введения были зарегистрированы реакции, характеризующиеся "приливами", потливостью, головной болью и тахикардией. Пациентов следует предупреждать о возможности появления дисульфирамоподобного эффекта при употреблении этанола на фоне лечения препаратом. **Особые указания** У больных, получавших бета-лактамные антибиотики, в т.ч. цефалоспорины, описаны случаи развития серьезных реакций повышенной чувствительности (анафилактических), которые иногда приводили к смерти. Риск развития таких реакций выше у тех пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции повышенной чувствительности на различные аллергены. При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить адекватную терапию. При анафилактических реакциях необходимо неотложное введение эпинефрина, в/в вводят глюкокортикостероиды и обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию, по показаниям назначают кислород. При тяжелых заболеваниях печени и желчевыводящих путей и, особенно, сочетающихся с	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 Феликса 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 или цефалоспоринами, в том числе цефоперазоном + сульбактамом. Риск реакции 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, глюкокортикостероидов, обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию. Пациентов следует предупреждать о возможности проявления дисульфирамоподобных эффектов при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения препаратом цефоперазон + сульбактам. Изменения дозы могут потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболевании печени, а также нарушения функции почек, сочетающегося с любым из указанных состояний. 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

нарушением выводящей функции почек, необходима коррекция режима дозирования препарата. У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью необходимо постоянное мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона и коррекция его дозы в случае необходимости. При лечении цефоперазоном в редких случаях развивался дефицит витамина К. Причиной его, вероятно, является подавление нормальной микрофлоры кишечника, которая синтезирует этот витамин. К группе риска можно отнести пациентов, получающих неполноценное питание, пациентов с мальабсорбцией (например, при муковисцидозе) и длительно находящихся на в/в 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.	цефоперазона не превышает 2 г, нет необходимости контролировать его сывороточную концентрацию. При лечении цефоперазоном в редких случаях развивался дефицит витамина К. 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. При длительном лечении препаратом цефоперазон + 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 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 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* 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 цефоперазон + 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.
За дополнительной информацией обращаться в представительство фирмы «Джепак Интернейшенл» 123298 г. Москва, ул. 3-я Хорошевская, д.18, корп.2 т/факс 8-495-940-70-91	**За дополнительной информацией обращаться в представительство фирмы** «Джепак Интернейшенл» 123298 г. Москва, ул. 3-я Хорошевская, д.18, корп.2 т/факс 8-495-245-03-31

Руководитель
Джепак Интернейшенл



Гавин Гандхи