ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЦЕБАНЕКС ®
(CEBANEX)

Регистрационный номер

Торговое название препарата
Цебанекс ®

Международное непатентованное или группировочное название
цефоперазон + сульбактам

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

Состав на флакон
Цефоперазон натрия в пересчете на цефоперазон - 0,5 г;
Сульбактам натрия в пересчете на сульбактам - 0,5 г.

Описание
Порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Антибиотик-цефалоспорин + бета-лактамаз ингибитор.

Код АТХ
[J01DD62]

Фармакологические свойства
Фармакодинамика

Антибактериальным компонентом цефоперазона + сульбактама является цефоперазон - цефалоспориновый антибиотик 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*), но является необратимым ингибитором большинства основных бета-лактамаз, которые продуцируются устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам микроорганизмами. Сульбактам связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, в результате чего комбинация цефоперазона и сульбактама часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем просто цефоперазон.

Комбинация цефоперазона с сульбактамом 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 следующих 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, *Streptococcus faecalis* (энтерококки).

Грамотрицательные микроорганизмы

Escherichia coli, Klebsiella species, Enterobacter species, Citrobacter species, Haemophilis influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia species, Serratia species (включая *Serratia marcescens*), *Salmonella species* и *Shigella species, Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие *Pseudomonas species, Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica.*

Анаэробные микроорганизмы

Грамотрицательные палочки (включая *Bacteroides fragilis, другие Bacteroides species и Fusobacterium species*).

Грамположительные и грамотрицательные кокки (включая *Peptococcus species, Peptostreptococcus species и Veillonella species*).

Грамположительные палочки (включая *Clostridium species, Eubacterium species* и *Lactobaccillus species*).

Фармакокинетика

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

Максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона после внутривенного введения 2 г цефоперазона + сульбактама (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) в течение 5 мин составляют в среднем 130,2 мкг/мл 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).

Примерно 84% сульбактама и 25% цефоперазона выводятся почками. Оставшаяся часть цефоперазона выводится в основном с желчью. При парентеральном введении препарата период полувыведения сульбактама составляет в среднем около 1 ч, цефоперазона – 1,7 ч. Сывороточная концентрация пропорциональна введенной дозе.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетики обоих компонентов цефоперазона + сульбактама не отмечается.

При введении препарата каждые 8-12 ч кумуляции не наблюдается.

Фармакокинетика при нарушении функции печени

Цефоперазон активно выводится с желчью. Период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется, а экскреция препарата почками увеличивается у больных, страдающих заболеваниями печени и/или обструкцией желчных путей. Даже при тяжелом нарушении функции печени в желчи достигается терапевтическая концентрация цефоперазона, а период полувыведения увеличивается всего в 2-4 раза.

Фармакокинетика при нарушении функции почек

У больных с различной степенью нарушения функции почек, получающих цефоперазон + сульбактам, выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У больных с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение периода полувыведения сульбактама (в среднем 6,9 ч и 9,7 ч в различных исследованиях). Гемодиализ вызывает значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса из организма и объема распределения сульбактама.

Фармакокинетика у пожилых людей

У пожилых людей с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени наблюдается увеличение длительности периода полувыведения, снижение клиренса и повышение объема распределения как сульбактама, так и цефоперазона. Фармакокинетика сульбактама коррелирует со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона - со степенью нарушения функции печени.

Фармакокинетика у детей

У детей нет существенных отличий фармакокинетики компонентов цефоперазона + сульбактама по сравнению со взрослыми. Период полувыведения сульбактама у детей варьируется от 0,91 до 1,42 ч, а цефоперазона - от 1,44 до 1,88 ч.

Показания к применению

Цефоперазон + сульбактам показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей;
- инфекции 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.

Противопоказания

Цефоперазон + сульбактам противопоказан больным с аллергией на пенициллины, сульбактам, цефоперазон или любые другие бета-лактамные антибиотики.

С осторожностью

Больным с тяжелым нарушением функции печени и почек; при колите (в том числе в анамнезе); у недоношенных новорожденных.

Беременность и период лактации

При беременности препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В случае приема препарата в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

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.

53649

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 и 4 г сульбактама). 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

Больные с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин должны получать максимум 1 г сульбактама каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама - 2 г), больные с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин – максимум 500 мг сульбактама 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. В связи с этим введение препарата следует проводить после диализа.

У больных с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек, если регулярное мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона не проводится, 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 (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 тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза цефоперазона + сульбактама может быть увеличена до 160 мг/кг/сут (при соотношении основных компонентов 1:1, т. е. 80 мг/кг/сут цефоперазона и 80 мг/кг/сут сульбактама). При необходимости введения более 160 мг/кг/сут (при соотношении основных компонентов 1:1) увеличение дозы достигается за счет дополнительного введения цефоперазона. Дозу следует делить на равные части и вводить каждые 6-12 ч.

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	Макс. конечная конц. (мг/мл)
1,0	0,5 + 0,5	3,4	125 + 125

Внутримышечное введение

Для приготовления раствора для внутримышечного введения можно использовать воду для инъекций (см. таблицу выше).

Для удобства введения также можно приготовить раствор препарата с концентрацией цефоперазона 250 мг/мл или более. В данном случае раствор готовят в два этапа, используя в качестве растворителей сперва воду для инъекций, а затем 2% раствор лидокаина гидрохлорида (см. ниже), так как для первоначального растворения раствор лидокаина гидрохлорида непосредственно применять нельзя.

Приготовление раствора с использованием лидокаина. Первоначально порошок растворяют в 1,3 мл стерильной воды для инъекций, а затем прибавляют 0,4 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида. Суммарный объем растворителя составляет 1,7 мл. Конечный раствор будет содержать в 1 мл 0,5% раствора лидокаина гидрохлорида около 250 мг цефоперазона и около 250 мг сульбактама.

Внутривенное введение

Для приготовления раствора для инфузий 1 г (0,5 г + 0,5 г) цефоперазона + сульбактама растворяют в начальном объеме (примерно 3,4 мл) одного из следующих инфузионных растворов: 5% раствор глюкозы (декстрозы), 5% раствор глюкозы в физиологическом растворе, 5% раствор глюкозы в 0,225% растворе хлорида натрия, 0,9% раствор хлорида натрия или стерильная вода для инъекций, а затем разбавляют до 20 мл тем же раствором.

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).

Инфузию проводят в течение 15-60 мин.

Для *внутривенной инъекции* содержимое каждого флакона следует растворить в 3,4 мл одного из растворителей, описанных в приготовлении раствора для инфузий (см. выше) и вводить в течение минимум 3 минут.

Побочное действие

Препарат обычно хорошо переносится. Отмечались следующие реакции:

Сердечно-сосудистая система: снижение артериального давления.

Желудочно-кишечный тракт: диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: макулопапулезная сыпь, крапивница, а также зуд, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок. Риск реакций выше у больных с аллергическими реакциями в анамнезе.

Система кроветворения: снижение числа нейтрофилов; при длительном лечении - обратимая нейтропения, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, преходящая эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, гипопротромбинемия, кровотечения (вследствие дефицита витамина К).

Местные реакции: препарат хорошо переносится при внутримышечном введении. Иногда после внутримышечной инъекции наблюдается преходящая боль и жжение в месте инъекции. При внутривенном введении через катетер может развиться флебит в месте введения.

Лабораторные показатели: преходящее повышение «печеночных» трансаминаз - аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови, гематурия, гиперкреатининемия. У некоторых пациентов во время лечения наблюдалась ложноположительная проба Кумбса. При

использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

Другие: головная боль, лихорадка, озноб, васкулит.

Передозировка

Симптомы: неврологические нарушения, включая судороги.

Лечение: симптоматическое.

В случае передозировки у больных с нарушением функции почек выведению препарата из организма может способствовать гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Аминогликозиды

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

Алкоголь

При приеме алкоголя во время лечения цефоперазоном и в течение 5 дней после его введения были зарегистрированы реакции, характеризующиеся приливами, потливостью, головной болью и тахикардией, поэтому пациентов следует предупреждать о возможности их появления при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения цефоперазоном + сульбактамом. У больных, которым необходимо искусственное питание (внутрь или парентерально), следует избегать применения растворов, содержащих этанол.

Раствор Рингера, 2% раствор лидокаина гидрохлорида

Раствор цефоперазона + сульбактама несовместим с раствором Рингера и 2% раствором лидокаина гидрохлорида при непосредственном смешивании. Совместимость достигается в результате двухэтапного приготовления: первоначально цефоперазон + сульбактам растворяют в воде для инъекций, а потом прибавляют раствор Рингера или 2% раствор лидокаина гидрохлорида.

Особые указания

У больных, получавших бета-лактамные антибиотики, в том числе цефалоспорины, описаны случаи реакций гиперчувствительности, риск развития которых выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности. При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить соответствующую терапию.

При анафилактических реакциях необходимо неотложное введение эпинефрина. По показаниям назначают кислород, внутривенно вводят глюкокортикостероиды и обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию.

Изменение дозы может потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелом нарушении функции печени, а также нарушении 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.

При лечении цефоперазоном, как и другими антибиотиками, 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, 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 цефоперазоном + сульбактамом, как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. 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.

При одновременном использовании с аминогликозидами необходимо контролировать функцию почек.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г + 0,5 г. 1 г суммы активных веществ (0,5 г + 0,5 г) в стеклянный флакон, укупоренный резиновой пробкой, закатанный алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой. 1 флакон вместе с инструкцией по применению или 50 флаконов вместе с 3-5 инструкциями по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Приготовленный раствор для инъекций годен к применению в течение 18 часов при температуре не выше 25°С.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

Условие отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Орхид Хелскэр (подразделение Орхид Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.), Индия.

“Орхид Тауерс”, 313, Валлувар Коттам Хаи Роуд, Нунгамбаккам, Ченнай - 600 034, Индия.

За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство компании Орхид Хелскэр (подразделение Орхид Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.)

119049, г. Москва, ул. Коровий вал, д. 7, стр. 1, оф. 22
Тел.: (495) 514 10 32
Факс: (495) 514 10 34

Представитель компании С. В. Масленикова

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

ORCHID HEALTHCARE (A Division of Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.)
CHENNAI-86
FOR DOCUMENTS ONLY