ЛП-№(004675)-(РГ-RU) от 19.02.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сульмаграф, 0,25 г + 0,25 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Сульмаграф, 0,5 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Сульмаграф, 0,75 г + 0,75 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Сульмаграф, 1,5 г + 1,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Сульмаграф, 2,0 г + 2,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефоперазон + [сульбактам].

Сульмаграф, 0,25 г + 0,25 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 0,25 г цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 0,25 г сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Сульмаграф, 0,5 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 0,5 г цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 0,5 г сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Сульмаграф, 0,75 г + 0,75 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 0,75 г цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 0,75 г сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сульмаграф, 1,5 г + 1,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 1,5 г цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 1,5 г сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Сульмаграф, 2 г + 2 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 2,0 г цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 2,0 г сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Сульмаграф показан для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных 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.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

У взрослых цефоперазон + [сульбактам] рекомендуется использовать в следующих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

суточных дозах:

Соотношение	Суточная доза, г		
	Цефоперазон + [сульбактам]	Цефоперазон	Сульбактам
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 препарата может быть увеличена до 8 г при соотношении основных компонентов 1:1 (т.е. 4 г цефоперазона).

Пациентам, получающим цефоперазон + [сульбактам] в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефоперазона. Суточную дозу препарата следует делить на равные части и вводить каждые 12 часов.

Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 1 г каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама 2 г), а у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 500 мг каждые 12 часов (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.

Пациенты с нарушением функции печени

Изменения дозы могут потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболеваний печени, а также нарушении функции почек, сочетающихся с любым из указанных состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходим мониторинг концентрации цефоперазона в сыворотке и коррекция дозы в случае необходимости.

Если суточная доза цефоперазона не превышает 2 г, нет необходимости контролировать его сывороточную концентрацию.

Дети

У детей цефоперазон + [сульбактам] рекомендуется применять в следующих дозах:

Соотношение	Суточная доза, мг/кг/сут		
	Цефоперазон + [сульбактам]	Цефоперазон	Сульбактам

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

1:1	40 – 80	20 – 40	20 – 40

Дозу следует делить на равные части и вводить каждые 6-12 часов.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата может быть увеличена до 160 мг/кг/сут (при соотношении основных компонентов 1:1), которую делят на 2-4 равные части.

Новорождённые

У новорожденных в течение первой недели жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Способ применения

Внутривенно (в/в) (стройно или капельно) и внутримышечно (в/м).

Внутривенно струйно

Раствор препарата вводят внутривенно медленно в течение 3-5 мин.

Внутривенно капельно

Раствора препарата вводят внутривенно капельно в течение 15-60 мин.

Внутримышечно

Раствор препарата вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра). Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного введения в кровеносный сосуд, раствор препарата, приготовленный с помощью лидокаина, нельзя вводить внутривенно.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к цефоперазону, сульбактаму, к другим лекарственным препаратам этой группы; тяжелые реакции гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушения функции почек и печени тяжелой степени тяжести.

Новорожденные, в том числе недоношенные дети.

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 цефоперазон + [сульбактам]. Риск реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гиперчувствительности, в том числе приводящих к смерти, выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности ко многим аллергенам. Перед началом терапии цефоперазон + [сульбактам] следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить были ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел «Противопоказания»). Антибиотики следует назначать с осторожностью любому пациенту, у которого обнаружена какая-либо форма аллергии, особенно на лекарственные средства. При возникновении аллергической реакции необходимо отметить препарат и назначить адекватную терапию. При серьезных анафилактических реакциях (см. раздел «Побочное действие») необходимо неотложное введение эпинефрина, глюкокортикостероидов, обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию. Тяжелые кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»), наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазон + [сульбактам]. В случае развития тяжелых кожных реакций, следует прекратить применение цефоперазона + [сульбактам] и начать соответствующее лечение.

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

Изменения дозы могут потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболеваний печени, а также нарушении функции почек, сочетающегося с любым из указанных состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходим мониторинг концентрации цефоперазона в сыворотке и 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 цефоперазон + [сульбактам]. 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 цефоперазон +

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[сульбактам] при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

При длительном лечении препаратом Сульмаграф, 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 A и B, 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 колэктомия. 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.

Нейротоксичность

Сообщалось о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспоринами. Симптомы включают энцефалопатию, судороги и/или миоклонус. Факторы риска включают пожилой возраст, почечную недостаточность, заболевания центральной нервной системы и внутривенное введение. При появлении симптомов нейротоксичности следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Дети

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 Сульмаграф у недоношенных детей и новорожденных, следует оценить степень пользы для пациента и риск развития серьезных побочных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Цефоперазон не вытесняет билирубин из белковых соединений в плазме крови.

Содержание натрия

В 1 г лекарственного препарата содержится 63,0 мг (более 1 ммоль) натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Надлежащие клинические исследования применения цефоперазона + [сульбактама] у беременных женщин не проводились. Цефоперазон и сульбактам проникают через плацентарный барьер. При беременности препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Цефоперазон и сульбактам проникают в грудное молоко.

При грудном вскармливании препарат применяют только в том случае, ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На основании клинического опыта применения препарата Сульмаграф его влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами маловероятно.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В целом цефоперазон + [сульбактам] хорошо переносится. Степень тяжести большей части нежелательных явлений была легкой и средней.

Табличное нежелательных реакций

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.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥ 1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Резюме нежелательных реакций у взрослых

Системно-органный класс	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100, но <1/10	Нечасто ≥ 1/1000, но <1/100	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения[§], нейтропения[§], положительная прямая реакция Кумбса[§], снижение гемоглобина[§], снижение гематокрита[§], тромбоцитопения[§]	эозинофилия[§], коагулопатия		гипопротромбинемия
Нарушения со стороны иммунной системы				анафилактоидная реакция (включая шок)[†], реакция гиперчувствительности[†], анафилактический шок[†], анафилактическая реакция[†]
Нарушения со стороны нервной системы			головная боль	судороги
Нарушения со стороны сосудов				васкулит, артериальная гипотензия, кровотечение[†]
Желудочно-кишечные нарушения		диарея, тошнота, рвота		псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводя-	повышение активности аланинамино-трансферазы[§],	повышение концентрации билирубина в крови[§]		желтуха

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

щих путей	аспартатамино-трансферазы[§], щелочной фосфатазы крови[§]			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			зуд, крапивница	токсический эпидермальный некролиз[†], синдром Стивенса-Джонсона, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				гематурия
Общие нарушения и реакции в месте введения			флебит в месте введения инфузии, боль и жжение в месте инъекции, лихорадка, озноб	

§ - При расчете частоты 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Интернет-сайт: http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DD62.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Антибактериальным компонентом комбинации цефоперазон + [сульбактам] является цефоперазон – цефалоспорин третьего поколения, который действует на чувствительные микроорганизмы во время их активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной стенки. Сульбактам является необратимым ингибитором ряда широко распространенных бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам. Он не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*).

Способность сульбактама предотвращать разрушение пенициллинов и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов микроорганизмов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспоринами. Кроме того, сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому комбинация цефоперазон + [сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, чем применение только одного цефоперазона.

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,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia, 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 spp.* и *Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие *Pseudomonas spp., Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitides, 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 комбинации цефоперазон + [сульбактам]. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) в мкг/мл, выраженная в концентрации цефоперазона для чувствительных микроорганизмов, меньше либо равна 16, для организмов с промежуточной чувствительностью от 17 до 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 цефоперазон + [сульбактам] 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) цефоперазона и сульбактама в сыворотке крови после внутривенного введения препарата в дозе 2000 мг (1000 мг цефоперазона + 1000 мг сульбактама) достигается в течение 5 мин и составляет, в среднем, 236,8 мкг/мл для цефоперазона и 130,2 мкг/мл для сульбактама. Это отражает более высокий объем распределения сульбактама (Vd = 18 – 27,6 л) по сравнению с таковым цефоперазона (Vd = 10,2 – 11,3 л).

Распределение

После внутримышечного введения 1000 мг цефоперазона, 500 мг сульбактама максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона в сыворотке наблюдались в период от 15 мин до 2 ч после введения. Максимальные сывороточные концентрации были 64,2 и 19 мкг/мл цефоперазона и сульбактама 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.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечено. При введении препарата каждые 8 – 12 ч кумуляция не наблюдалась.

Биотрансформация

Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы. Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом при введении цефоперазона + [сульбактам] нет.

Элиминация

Примерно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона выводятся почками.

Оставшаяся часть цефоперазона выводится, в основном, с желчью через кишечник. Период полувыведения сульбактама составляет, в среднем, 1 ч, цефоперазона – 1,7 ч.

Линейность

Концентрация в сыворотке крови пропорциональна введенной дозе.

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Печеночная недостаточность

Так как 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.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика цефоперазона + [сульбактам] 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.

Дети

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики компонентов цефоперазона + [сульбактам] 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость

Аминогликозиды

Растворы цефоперазона + [сульбактам] и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. При комбинированной терапии цефоперазоном + [сульбактам] и аминогликозидом, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

первичный катетер достаточно хорошо промывают раствором между введением доз препаратов. Интервалы между введением цефоперазона + [сульбактам] и аминогликозида в течение дня должны быть как можно большими.

Раствор Рингера лактата

Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора (см. раздел 6.6).

Лидокаин

Раствор цефоперазона + [сульбактам] не совместим с раствором лидокаина гидрохлорида. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора (см. раздел 6.6).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Приготовленные растворы следует использовать немедленно после приготовления.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

Условия хранения после приготовления раствора см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 0,25 г + 0,25 г; 0,5 г + 0,5 г или 0,75 г + 0,75 г действующих веществ помещают во флаконы из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 10 или 20 мл.

По 1,5 г + 1,5 г или 2,0 г + 2,0 г действующих веществ помещают во флаконы из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл. Флаконы герметично укупоривают пробками резиновыми медицинскими, обжимают алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышками).

1 флакон с препаратом и инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Для стационаров: от 10 до 50 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в картонную коробку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лекарственного препарата, и другие манипуляции при работе с лекарственным препаратом

Препарат Сульмаграф совместим с водой для инъекций, 5 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы в 0,225 % растворе натрия хлорида и 5 % раствором декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида в концентрациях от 10 мг/мл цефоперазона и 5 мг/мл сульбактама до 250 мг/мл и 125 мг/мл соответственно.

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного и внутримышечного введения:

Доза препарата, г	Эквивалентные дозы цефоперазон + [сульбактам], г	Объем растворителя, мл	Максимальная конечная концентрация, мг/мл
0,5	0,25 + 0,25	2	125 + 125
1,0	0,5 + 0,5	4	125 + 125
1,5	0,75 + 0,75	6	125 + 125
3,0	1,5 + 1,5	12	125 + 125
4,0	2,0 + 2,0	16	125 + 125

- Внутримышечное введение

Для приготовления раствора для в/м введения используют воду для инъекций или 2 % раствор лидокаина гидрохлорида. 2 % раствор лидокаина гидрохлорида нельзя применять для первоначального разведения препарата, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора. Первоначально препарат растворяют в воде для инъекций, а затем разводят 2 % раствором лидокаина гидрохлорида. Суммарный объем растворителя указан в таблице выше. 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 инфузий* содержимое флакона разводят, как указано в таблице, в одном 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. Полученный раствор разбавляют до 20-100 мл тем же растворителем, который использовался при первичном разведении.

Приготовление раствора с использованием раствора Рингера лактат.

Раствор Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения препарата, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора: сначала используют воду для инъекций (см. таблицу выше), а затем полученный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.02.2024 № 2872
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

раствор разводят раствором Рингера лактата до концентрации сульбактама 5 мг/мл (каждый 1 мл начального раствора разводят в 25 мл раствора Рингера лактата).

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

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Китай

Сучжоу Данрайс Фармасьютикал Ко. Лтд. (Suzhou Dawnrays Pharmaceutical Co. Ltd.), 215128, КНР, г. Сучжоу, район экономического развития «Учжун», ул. Тянлинг, 22.

Тел.: (86) 512-6562 6868 доб.номер 6205

Факс: (86) 512-6562 8688

e-mail: medicine@dawnrays.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «АГЕНТСТВО ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ «ФАРМКОМПЛАЕНС»

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д.15-8, пом.I, оф.61.

Тел.: +7 495 142 24 87

Моб.тел.: + 7 901 369 45 95

e-mail: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сульмаграф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eec.eaeunion.org.