ЛП-N=(005358)-(РГ-RU) от 03.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

Цебактофан, 1,0 г + 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефоперазон + [сульбактам].

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

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

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

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

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

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

Цебактофан, 1,0 г + 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 1,0 г цефоперазона (в виде натриевой соли) и 1,0 г сульбактама (в виде натриевой соли).

Цебактофан, 1,5 г + 1,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

внутримышечного введения

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

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

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

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.

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен.

Восстановленный раствор прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Цебактофан применяют у взрослых и детей в возрасте от 0 месяцев по следующим показаниям:

- 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 суточных дозах:

	Суточная доза, грамм

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Соотношение	Цефоперазон+ [сульбактам]	Сульбактам	Цефоперазон
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.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата Цебактофан 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 ч. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу препарата Цебактофан рассчитывают по дозе сульбактама, как представлено в таблице ниже:

Клиренс креатинина	Максимальная доза сульбактама
15-30 мл/мин	1 г каждые 12 ч
Менее 15 мл/мин	500 мг каждые 12 ч

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, сочетающемся 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 использовать в следующих дозах:

Соотношение	Суточная доза, мг/кг/сут		
	Цефоперазон + [сульбактам]	Сульбактам	Цефоперазон
1:1	40-80	20-40	20-40

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

При тяжелых и 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Новорожденным 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 применения

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

Внутривенно струйно

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

Внутривенно капельно

Раствор 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 раствора в кровеносный сосуд. Раствор препарата, приготовленный с использованием 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 или пациентам с тяжелой гиперчувствительностью 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 т.ч. 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 цефоперазоном + [сульбактамом]. Риск реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к летальному исходу, выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности ко многим аллергенам. Перед началом терапии цефоперазоном + [сульбактамом] следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить были ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел 4.3). Антибиотики следует назначать с осторожностью любому пациенту, у которого обнаружена какая-либо форма аллергии, особенно на лекарственные средства. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить адекватную терапию. При серьезных анафилактических реакциях (см. раздел 4.8) необходимо неотложное введение эпинефрина, глюкокортикостероидов, обеспечить 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 4.8), наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном + [сульбактамом]. В случае развития тяжелых кожных реакций следует прекратить прием цефоперазона + [сульбактама] и начать соответствующее лечение.

Пациентов следует предупреждать о возможности проявления дисульфирамоподобных эффектов при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения цефоперазоном + [сульбактамом].

Изменение дозы может потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболеваний печени, а также нарушении функции почек, сочетающейся с любым из указанных состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек, получающих более 2 г цефоперазона в сутки, необходим мониторинг концентрации цефоперазона в сыворотке крови 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 цефоперазоном + [сульбактамом]. 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 цефоперазона + [сульбактама] при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин. При длительном лечении цефоперазоном + [сульбактамом], как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Пациентов необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 колэктомия. При подозрении или установленном диагнозе псевдомембранозного колита цефоперазон + [сульбактам] следует отменить и назначить соответствующее лечение (метронидазол или ванкомицин внутрь, энтеросорбенты, инфузионная терапия). Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано. Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, последовавшей за применением антибиотиков. Пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов, необходимо тщательное медицинское наблюдение в течение 2-х месяцев.

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

Новорожденные

Цефоперазон + [сульбактам] эффективен у маленьких детей. Применение этого препарата не изучали достаточно широко у новорожденных, в т.ч. у недоношенных детей. Таким образом, до начала терапии препаратом 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.

Содержание натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данный препарат содержит 1,5 ммоль (33,5 мг) натрия на флакон с 0,25 г + 0,25 г препарата; 2,9 ммоль (67,1 мг) натрия на флакон с 0,5 г + 0,5 г препарата; 4,4 ммоль (100,7 мг) натрия на флакон с 0,75 г + 0,75 г препарата; 5,8 ммоль (134,2 мг) натрия на флакон с 1,0 г + 1,0 г препарата; 8,7 ммоль (201,3 мг) натрия на флакон с 1,5 г + 1,5 г препарата; 11,7 ммоль (268,4 мг) натрия на флакон с 2,0 г + 2,0 г препарата. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, получающих цефоперазон + [сульбактам], которым необходимо искусственное питание (внутрь или парентерально), следует избегать применения растворов, содержащих этанол. При использовании растворов 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, если 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 цефоперазона + [сульбактама] его влияние на способность вождения автотранспорта и управления механизмами маловероятно.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В целом цефоперазон + [сульбактам] хорошо переносится. Степень тяжести большей части нежелательных реакций была легкой и средней, и они сохраняются до конца лечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Все нежелательные реакции, перечисленные ниже, представлены в соответствии с классификацией MedDRA: 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). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены согласно степени клинической важности.

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения[§], нейтропения[§], положительная прямая реакция Кумбса[§], снижение гемоглобина и гематокрита[§], тромбоцитопения[§]	Коагулопатия*, эозинофилия[§]		Гипопротромбинемия*
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактический шок*†, анафилактическая реакция*†, анафилактоидная реакция† (включая шок)*, реакции гиперчувствительности*†
Нарушения со стороны нервной системы			Головная боль	Судороги
Нарушения со стороны сосудов				Кровотечение*†, васкулит*, артериальная гипотензия*
Желудочно-кишечные нарушения		Диарея, тошнота, рвоты		Псевдомембранозный колит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы[§], аспартатаминотрансферазы[§], щелочной фосфатазы в крови[§]	Повышение концентрации билирубина в крови[§]		Желтуха*
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани			Зуд, крапивница	Токсический эпидермальный некролиз*†, синдром Стивенса-Джонсона*†, эксфолиативный дерматит*†, макулопапулезная сыпь*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общие нарушения и реакции в месте введения			Флебит в месте инфузии, боль и жжение в месте инъекции, лихорадка, озноб	

* Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

§ 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 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 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

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Информация об острой токсичности цефоперазона и сульбактама у человека ограничена.

Симптомы

При передозировке можно ожидать появления нежелательных эффектов, зарегистрированных при использовании препарата. 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

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

Код АТХ: J01DD62.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Антибактериальным компонентом препарата Цебактофан 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,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(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: Staphylococcus aureus (продуцирующий и не продуцирующий пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumonia, 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: 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 сульбактама/цефоперазона. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) 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 можно использовать метод серийных разведений сульбактама/цефоперазона 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.

Следующие нормы контроля качества рекомендуются при использовании дисков, содержащих 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона. Для контрольного штамма

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Acinetobacter spp. (ATCC 43498) диаметр зоны составляет 26-32 мм; для *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) – 22-28 мм; для *Escherichia coli* (ATCC 25922) – 27-33 мм; для *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) – 23-30 мм.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальные концентрации (C_{max}) сульбактама и цефоперазона после внутривенного введения 2 г препарата (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) в течение 5 мин составили в среднем 130,2 мкг/мл и 236,8 мкг/мл соответственно. Это отражает более высокий объем распределения сульбактама (V_d = 18,0-27,6 л) по сравнению с таковым цефоперазона (V_d = 10,2-11,3 л).

После внутримышечного введения 1,5 г сульбактама/цефоперазона (500 мг сульбактама, 1 г цефоперазона) C_{max} сульбактама и цефоперазона в сыворотке наблюдались в период от 15 мин до 2 ч после введения. C_{max} в сыворотке составляли 19,0 и 64,2 мкг/мл сульбактама и цефоперазона соответственно.

Распределение

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

Биотрансформация

Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы. Период полувыведения ($T_{1/2}$) сульбактама составляет в среднем около 1 ч, цефоперазона – 1,7 ч. Сывороточная концентрация пропорциональна введенной дозе.

Элиминация

Приблизительно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона при введении комбинации цефоперазон + [сульбактам] выводятся почками. Большая часть оставшейся дозы цефоперазона выводится с желчью.

Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом при введении комбинации цефоперазон + [сульбактам] нет. При повторном применении значимых изменений фармакокинетики обоих компонентов цефоперазон + [сульбактам] не отмечено. При введении препарата каждые 8-12 ч кумуляции не наблюдалось.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек, получавших цефоперазон + [сульбактам], выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (в среднем, от 6,9 до 9,7 ч в различных исследованиях). Гемодиализ вызывал значительные изменения $T_{1/2}$, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

Печеночная недостаточность

Так как цефоперазон активно выводится с желчью, у пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчных путей $T_{1/2}$ цефоперазона обычно удлиняется, а экскреция препарата почками увеличивается. Даже при тяжелом нарушении функции печени в желчи достигается терапевтическая концентрация цефоперазона, а $T_{1/2}$ увеличивается только в 2-4 раза.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика цефоперазона + [сульбактама] изучалась у пожилых людей с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени. По сравнению со здоровыми добровольцами, выявлено увеличение длительности $T_{1/2}$, снижение клиренса и повышение объема распределения как сульбактама, так и цефоперазона. Фармакокинетика сульбактама коррелировала со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона – со степенью нарушения функции печени.

Дети

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики компонентов цефоперазона + [сульбактама] по сравнению с таковыми у взрослых. $T_{1/2}$ сульбактама у детей составлял от 0,9 до 1,42 ч, цефоперазона от 1,44 до 1,88 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Растворы препаратов цефоперазона + [сульбактама] и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. При комбинированной терапии цефоперазоном + [сульбактамом] и аминогликозидом два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а при использовании одного венозного доступа первичный катетер достаточно хорошо промывают между введением доз препаратов. Интервалы между введением цефоперазона + [сульбактама] и аминогликозида в течение дня должны быть как можно большими. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при температуре не выше 25 °С и в течение 7 суток при хранении в холодильнике (от 2 до 8 °С).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,25 г+0,25 г; 0,5 г+0,5 г; 0,75 г+0,75 г; 1,0 г+1,0 г; 1,5 г+1,5 г; 2,0 г+2,0 г действующих веществ во флаконы типа I вместимостью от 10 мл до 30 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5, 10, 15 или 25 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона с перегородками. На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку могут наклеивать один прозрачный фиксирующий стикер. Коробки помещают в групповую упаковку.

По 25, 50 или 100 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона с перегородками (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку могут наклеивать один прозрачный фиксирующий стикер. Коробки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Разведение:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Доза препарата, г	Эквивалентные дозы цефоперазон + [сульбактам], г	Объем растворителя, мл	Максимальная конечная концентрация, мг/мл
0,5	0,25 +0,25	1,7	125+125
1,0	0,5+0,5	3,4	125+125
1,5	0,75+0,75	5,1	125+125
2,0	1,0+1,0	6,8	125+125
3,0	1,5+1,5	10,2	125+125
4,0	2,0+2,0	13,6	125+125

Внутримышечное введение

Для приготовления раствора для в/м введения используют воду для инъекций (см. таблицу) или 2% раствор лидокаина. 2 % раствор лидокаина нельзя применять для первоначального разведения цефоперазона + [сульбактама], учитывая их фармацевтическую несовместимость. Совместимости можно добиться путем 2-этапного приготовления раствора – первоначально порошок растворяют в стерильной 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

Струйное введение

Для в/в струйного введения содержимое флакона растворяют, как указано в таблице, одним из следующих инфузионных растворов: 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в 0,225 % растворе натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида или вода для инъекций.

Инфузия

Для в/в инфузии содержимое флакона растворяют, как указано в таблице, одним из следующих инфузионных растворов: 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в 0,225 % растворе натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида или вода для инъекций. Полученный раствор разводят до 20-100 мл тем же растворителем, который применялся при первичном растворении.

Приготовление раствора с использованием Рингера лактата

Так как раствор Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения, раствор готовят в два этапа: сначала используют воду для инъекций (см. таблицу выше), а затем полученный раствор разводят раствором Рингера лактата до концентрации сульбактама 5 мг/мл (каждый 1 мл начального раствора разводят 25 мл раствора Рингера лактата).

Утилизация

Особые требования при уничтожении использованного лекарственного препарата или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8582
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

отходов, полученных после применения лекарственного препарата, отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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