ЛП-№(005868)-(РГ-RU) от 21.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефоперазон + Сульбактам, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Цефоперазон + Сульбактам, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Цефоперазон + Сульбактам, 750 мг + 750 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Цефоперазон + Сульбактам, 1000 мг + 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Цефоперазон + Сульбактам, 1500 мг + 1500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Цефоперазон + Сульбактам, 2000 мг + 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2.КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефоперазон + [сульбактам].

Цефоперазон + Сульбактам, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон вместимостью 20 мл или 30 мл содержит 250 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 250 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).
Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Цефоперазон + Сульбактам, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон вместимостью 20 мл или 30 мл содержит 500 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 500 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).
Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Цефоперазон + Сульбактам, 750 мг + 750 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон вместимостью 20 мл или 30 мл содержит 750 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 750 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).
Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Цефоперазон + Сульбактам, 1000 мг + 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон вместимостью 20 мл или 30 мл содержит 1000 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 1000 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).
Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Цефоперазон + Сульбактам, 1500 мг + 1500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон вместимостью 20 мл или 30 мл содержит 1500 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 1500 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).
Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Цефоперазон + Сульбактам, 2000 мг + 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон вместимостью 20 мл или 30 мл содержит 2000 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 2000 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).
Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен.
Восстановленный раствор прозрачный, от светло-желтого цвета до желтого с коричневым или зеленоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Цефоперазон + Сульбактам показан у взрослых, детей и новорожденных для лечения следующих инфекций, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Цефоперазон + Сульбактам рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	**Цефоперазон + [сульбактам] доза (мг)**	**Сульбактам доза (мг)**	**Цефоперазон доза(мг)**
1:1	2000 – 4000	1000 – 2000	1000 – 2000

Суточную дозу следует делить на равные части и вводить каждые 12 часов.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата может быть увеличена до 8000 мг при соотношении основных компонентов 1:1 (т.е. 4000 мг цефоперазона).

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

Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4000 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 1000 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 2000 мг), а у пациентов с клиренсом креатина менее 15 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 500 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 1000 мг). При тяжелых инфекциях может потребоваться дополнительное введение цефоперазона.

Фармакокинетика сульбактама значительно изменяется при гемодиализе (см. раздел 5.2). 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 нарушения функции почек, сочетающегося с любым из указанных состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходимо мониторирование концентрации в сыворотке крови цефоперазона и коррекции его дозы в случае необходимости.

Если суточная доза цефоперазона не превышает 2000 мг, нет необходимости контролировать его концентрацию в сыворотке крови.

Дети

У детей препарат Цефоперазон + Сульбактам рекомендуется принимать в следующих суточных дозах:

Соотношение	**Цефоперазон + [сульбактам] доза (мг/кг/сут)**	**Сульбактам доза (мг/кг/сут)**	**Цефоперазон доза (мг/кг/сут)**
1:1	40 – 80	20 – 40	20 – 40

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дозу следует делить на равные части и вводить каждые 6-12 часов.
При серьезных или рефрактерных инфекциях эти дозы могут быть увеличены до 160 мг/кг/сут для соотношения основных компонентов 1:1. Суточную дозу делят на 2-4 равные части.

Новорожденные
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 применения

Внутривенно и внутримышечно.
Внутривенную инфузию проводят в течение 15 – 60 мин.
При внутривенной инъекции препарат вводят в течение минимум 3 минут.
Внутримышечно препарат вводят глубоко в участки тела с выраженным мышечным слоем, например, верхненаружный квадрант ягодицы.
Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефоперазону и сульбактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к цефалоспоринам и ингибиторам бета-лактамаз.
- Тяжелая гиперчувствительность к бета-лактамным антибиотикам (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью применять при нарушениях функции почек и печени тяжелой степени тяжести. Новорожденным, в том числе недоношенным детям.

Аллергические реакции

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 гиперчувствительности, в том числе приводящих к смерти, 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 раннее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел 4.3).
При 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тяжелые кожные реакции

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 применение цефоперазона + [сульбактама] и начать соответствующее лечение.

Алкоголь

Пациентов следует предупреждать о возможности проявления дисульфирамоподобных эффектов при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения цефоперазоном + [сульбактамом] (см. раздел 4.5).

Нарушения функции печени и/или почек

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходимо мониторирование концентрации цефоперазона в сыворотке крови и коррекция его дозы в случае необходимости (см. раздел 4.2). Если суточная доза цефоперазона не превышает 2000 мг, нет необходимости контролировать его концентрацию в сыворотке крови.
Цефоперазон не вытесняет билирубин из белковых соединений в плазме крови.

Дефицит витамина К

Серьезные случаи кровотечений, включая летальный исход, наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном + [сульбактамом] (см. раздел 4.8). 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 применение цефоперазона + [сульбактама] при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

Длительное лечение

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 показатели функций внутренних органов, включая почки, печень и систему кроветворения. Это особенно важно для новорожденных, прежде всего недоношенных, и маленьких детей.

Диарея, связанная с *Clostridium difficile*

О случаях диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон + [сульбактам].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тяжесть диареи может варьироваться 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. 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 после применения 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.

Влияние на лабораторные тесты

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

Вспомогательные вещества (натрий)

В каждом флаконе препарата Цефоперазон + Сульбактам дозировкой 250 мг + 250 мг содержится 13 мг натрия, в каждом флаконе дозировкой 500 мг + 500 мг – 26 мг натрия, в каждом флаконе дозировкой 750 мг + 750 мг – 39 мг натрия, в каждом флаконе дозировкой 1000 мг + 1000 мг – 52 мг натрия, в каждом флаконе дозировкой 1500 мг + 1500 мг – 77 мг натрия, в каждом флаконе дозировкой 2000 мг + 2000 мг – 105 мг натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 цефоперазоном + [сульбактамом] у недоношенных детей и новорожденных, следует оценить степень пользы для пациента и риск развития серьезных побочных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Цефоперазон и сульбактам проникают в грудное молоко. В период лактации препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для новорожденного.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На основании клинического опыта применения, влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами маловероятно.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Степень тяжести большей части нежелательных явлений была легкой и средней. Сообщалось о тяжелых анафилактических реакциях (вплоть до шока) и серьезных кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже на основании клинических исследований и постмаркетингового периода представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата на основании системно-органных классов и частоты возникновения. Для оценки частоты возникновения побочных эффектов были использованы следующие степени частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	Лейкопения §, нейтропения §, положительная прямая реакция Кумбса §, снижение гемоглобина §, снижение гематокрита §, тромбоцитопения §
	часто	Коагулопатия*, эозинофилия §
	частота не известна	Гипопротромбинемия*
Нарушения со стороны иммунной системы	частота не известна	Анафилактический шок *†, анафилактическая реакция *†, анафилактоидная реакция † (включая шок) *, реакции гиперчувствительности *†
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	Головная боль
	частота не известна	Судороги
Нарушения со стороны сосудов	частота не известна	Кровотечение *†, васкулит*, артериальная гипотензия*
Желудочно-кишечные нарушения	часто	Диарея, тошнота, рвота
	частота не известна	Псевдомембранозный колит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы §, аспартатаминотрансферазы § щелочной фосфатазы крови §
	часто	Повышение концентрации билирубина в крови §
	частота не известна	Желтуха*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	Зуд, крапивница
	частота не известна	Токсический эпидермальный некролиз *†, синдром Стивенса-Джонсона *†, эксфолиативный дерматит *†, макулопапулезная сыпь*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частота не известна	Гематурия*
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

† Имеются сообщения о случаях с летальным исходом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных побочных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу. 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
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/

Республика Армения
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4
Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091
Факс: (+374 10) 232118, 232942
Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 200505, (+374 96) 220505
Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am
Интернет-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: +375 (17) 299 55 14
Факс: +375 (17) 299 53 58
Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт: http://www.rceth.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 (7172) 78 99 11
Электронная почта: farm@dari.kz
Интернет-сайт: http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: +996 (312) 21 92 78
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Интернет-сайт: http://www.pharm.kg/

4.9. Передозировка

Симптомы

Информация об острой токсичности цефоперазона и сульбактама у человека ограничена. При передозировке можно ожидать появления нежелательных реакций, 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 больных с нарушенной функцией почек (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-цефалоспорин + Бета-лактамаз ингибитор

Код АТХ

J01DD62

Механизм действия

Антибактериальным компонентом препарата 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 Neisscriaceae и Acinetobacter).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Однако было отмечено, что он является необратимым ингибитором большинства основных бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам.

Фармакодинамические эффекты

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 пенициллинсвязывающими белками, поэтому препарат Цефоперазон + Сульбактам часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефоперазон.

Комбинация цефоперазона и сульбактама 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 faecal is* (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 meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica.*

Анаэробные микроорганизмы

Грамотрицателъные палочки (включая *Bacteroides fragilis,* другие *Bacteroides spp.* и *Fusobacterium spp.).*

Грамположительные и грамотрицателъные кокки (включая *Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.* и *Veillonella spp.).*

Грамположительные пачочки (включая *Clostridium spp., Eubacterium spp. и Lactobacillus spp.).*

Следующие уровни чувствительности были установлены для препарата 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 находится в интервале 17-63, а для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.
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 *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

Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом 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.

Абсорбция

Максимальная концентрация цефоперазона и сульбактама после внутривенного введения 2 г цефоперазона/сульбактама составила (1 г цефоперазона, 1 г сульбактама) в течение 5 мин составила 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 цефоперазона/сульбактама (1 г цефоперазона, 0,5 г сульбактама) 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.

Распределение

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

Элиминация

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 2-4 раза.

Почечная недостаточность

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.

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 периода полувыведения, 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. Средний период полувыведения сульбактама у детей составлял от 0,91 до 1,42 ч, цефоперазона - от 1,44 до 1,88 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Аминогликозиды

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После восстановления

Восстановленный раствор хранится 24 часа при комнатной температуре.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).
Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг + 250 мг, 500 мг + 500 мг, 750 мг + 750 мг, 1000 мг + 1000 мг, 1500 мг + 1500 мг, 2000 мг + 2000 мг действующих веществ во флакон вместимостью 20 мл или 30 мл из прозрачного стекла 1 гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой (бромбутилкаучуковой), обжатой колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой).
На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку картонную.
От 5 до 100 флаконов с кратным количеством инструкций по медицинскому применению (листков-вкладышей) в короб картонный с разделителем или без (для стационаров).

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

Только для однократного использования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Инструкции по приготовлению растворов для парентерального применения

Общая доза (мг)	**Эквивалентные дозы цефоперазон + [сульбактам]**	**Объем растворителя**	**Максимальная конечная концентрация (мг/мл)**
500	250 + 250	1,7	125 + 125
1000	500 + 500	3,4	125 + 125
1500	750 + 750	5,1	125 + 125
2000	1000 + 1000	6,7	125 + 125
3000	1500 + 1500	10,2	125 + 125
4000	2000 + 2000	13,6	125 + 125

Внутримышечное введение

Для приготовления раствора для внутримышечного введения можно использовать 2% раствор лидокаина гидрохлорида, однако его нельзя применять для первоначального растворения, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора – первоначально порошок растворяют в стерильной воде для инъекций, а затем разводят 2% раствором лидокаина гидрохлорида. Суммарный объем растворителя указан в таблице выше. Внутримышечное введение не рекомендуется в случае разовой дозы, превышающей 2 г. Конечный раствор будет содержать цефоперазона + [сульбактамом] в соотношении 125 мг/125 мг в 1 мл 0,5% раствора лидокаина.

Внутривенная инфузия

Для приготовления раствора для инфузий 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 стерильная вода для инъекций. Полученный раствор разводят до 20 – 100 мл тем же растворителем, который применялся при первичном растворении.

Приготовление раствора с использованием лактата Рингера.

Так как лактат Рингера не пригоден для первоначального разведения, раствор готовят в два этапа: сначала используют стерильную воду для инъекций (см. таблицу выше), а затем полученный раствор разводят раствором Рингера лактата до концентрации сульбактама 5 мг/мл (2 мл начального раствора разводят в 50 мл раствора Рингера лактата или 4 мл в 100 мл раствора Рингера лактата).

Внутривенное струйное введение

Для приготовления раствора для внутривенной инъекции содержимое флакона растворяют, как указано в таблице выше, 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 стерильная вода для инъекций.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный, от светло-желтого цвета до желтого с коричневым или зеленоватым оттенком цвета раствор.

Рекомендуется вводить раствор сразу же после его приготовления.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.
Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия
АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»
Адрес: 142717, Московская область, г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. квартал 1, влд. 7, помещ. кабинет 160
Телефон: +7 (495) 789-46-19

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Аспектус фарма»
Адрес: 142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение Развилковское, пос. Развилка, тер. Квартал 1, владение 9
Телефон: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04
Электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

Республика Казахстан
ТОО «Фирма Евросервис-Ист»
Адрес: 041609, Республика Казахстан, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, село Бесагаш, улица Туркістан, здание 1
Телефон: +7 (727) 389-95-45
Электронная почта: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь
АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"
Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Телефон: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799-21-86
Электронная почта**:** belarus@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Армения
АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"
Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Телефон: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799-21-86
Электронная почта: armenia@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика
АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"
Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Телефон: +7 (499) 504-15-19, +996 99 901-50-45
Электронная почта: kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11978
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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