ЛП-№(007072)-(РГ-RU) от 01.10.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(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

Действующее вещество: цефоперазон + [сульбактам].

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

Каждый флакон содержит 250 мг цефоперазона (в виде натриевой соли) и 250 мг сульбактама (в виде натриевой соли).

Вещества, наличие которых надо 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 содержит 500 мг цефоперазона (в виде натриевой соли) и 500 мг сульбактама (в виде натриевой соли).

Вещества, наличие которых надо 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 содержит 750 мг цефоперазона (в виде натриевой соли) и 750 мг сульбактама (в виде натриевой соли).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Каждый флакон содержит 1000 мг цефоперазона (в виде натриевой соли) и 1000 мг сульбактама (в виде натриевой соли).

Вещества, наличие которых надо 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 содержит 1500 мг цефоперазона (в виде натриевой соли) и 1500 мг сульбактама (в виде натриевой соли).

Вещества, наличие которых надо 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 содержит 2000 мг цефоперазона (в виде натриевой соли) и 2000 мг 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.

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Цефоперазон + Сульбактам показан к применению у взрослых и детей от 0 до 18 лет 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 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.

Препарат Цефоперазон + Сульбактам рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	**Цефоперазон + [сульбактам] доза (мг)**	**Сульбактам доза (мг)**	**Цефоперазон доза (мг)**
1:1	200 – 4000	1000 – 2000	1000 – 2000

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

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата Цефоперазон + Сульбактам 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

Применение с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин дозу препарата Цефоперазон + Сульбактам 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 (см. раздел 5.2.). Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови несколько снижается во время гемодиализа. Следовательно, введение препарата следует планировать после диализа.

При с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препарат Цефоперазон + Сульбактам рекомендуется применять в следующих суточных 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 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 (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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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] (см. раздел 4.8). 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 + [сульбактам] следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить, были ли ранее 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.

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 + [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 цефоперазоном + [сульбактам] (см. раздел 4.5).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Серьезные случаи кровотечений, включая летальный исход, наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном + [сульбактам] (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 + [сульбактам] при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

При длительном лечении цефоперазоном + [сульбактам], как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Пациентов необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При длительной терапии рекомендуется периодически контролировать показатели функции внутренних органов, включая почки, печень и систему кроветворения. Это особенно важно для новорожденных, прежде всего, недоношенных, и маленьких детей.

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

Тяжесть диареи может варьироваться 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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 том числе недоношенных детей. Таким образом, до начала терапии цефоперазоном + [сульбактам] у недоношенных детей и новорожденных следует оценить степень пользы для пациента и риск развития серьезных нежелательных реакций.

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат содержит натрия на дозу цефоперазон + [сульбактам]:

Доза	250 мг+ 250 мг	500 мг+ 500 мг	750 мг+ 750 мг	1000 мг+ 1000 мг	1500 мг+ 1500 мг	2000 мг+ 2000 мг
Натрий в мг на дозу	32,0	64,0	96,1	128,1	192,1	256,1
Натрий в ммоль на дозу	1,4	2,8	4,2	5,6	8,4	11,1

т.е. необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с пониженным содержанием 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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препарата Цефоперазон + Сульбактам его влияние на способность управления транспортными средствами, 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).

Класс систем органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100, но < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000, но < 1/100	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения§, нейтропения§, положительная прямая реакция Кумбса§, снижение гемоглобина, снижение 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, рвота		Псевдомембранозный колит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы§, Аспартатаминотрансферазы§, щелочной фосфатазы 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*
Общие расстройства и нарушения в месте введения			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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 ли повышение или снижение показателей.

* Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

† Имеются сообщения о случаях с летальным исходом.

Сообщения о 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.ru

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

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 беталактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости может привести к неврологическим нарушениям, включая судороги.

Лечение: симптоматическое, эффективен гемодиализ, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические эффекты

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 Цефоперазон + Сульбактам является цефоперазон – цефалоспорин третьего поколения, который действует на чувствительные микроорганизмы во время их активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной стенки. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*). Однако было отмечено, что он является необратимым ингибитором большинства основных бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам.

Способность сульбактама предупреждать разрушение пенициллинов и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспоринами. Кроме того, сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому цефоперазон + [сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один 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, 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 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 микроорганизмы: *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*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 *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

Максимальная концентрация (Cmax) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. 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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон в оригинальной упаковке (пачка картонная) для защиты от света, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

250 мг + 250 мг действующих веществ во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл.

500 мг + 500 мг, 750 мг + 750 мг, 1000 мг + 1000 мг действующих веществ во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 20 мл.

1500 мг + 1500 мг, 2000 мг + 2000 мг действующих веществ во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 30 мл.

Флакон герметично укупоривают пробкой резиновой медицинской, изготовленной из резины (на основе бутилкаучука), обжимают колпачком комбинированным из алюминия и пластмассы.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона хром-эрзац или картона целлюлозного.

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

Инструкции по приготовлению растворов для парентерального применения

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 + [сульбактам], учитывая их

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фармацевтическую несовместимость. Совместимости можно добиться путем 2-х 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

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.

Для в/в капельного 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. 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).

Восстановленный раствор: прозрачная от светло-желтого до желтого цвета жидкость. В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Фарм-Инновации»

214000, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Большая Советская, д. 28/16, каб. 1

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Фарм-Инновации»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20880
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

214501, Смоленская область, Смоленский район, д. Михновка, дом 1, пом.1

Тел./факс. (4812) 64-53-82, (4812) 64-53-84 E-mail: farminn@farminn.ru

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://eec.eaeunion.org/