ЛП-№(008448)-(РГ-RU) от 15.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(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, 1000 мг + 1000 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 содержит 250 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 250 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вспомогательные 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 цефоперазона натрия) и 500 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вспомогательные 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 цефоперазона натрия) и 1000 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Цефоперазон + Сульбактам показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к цефоперазону + [сульбактам] микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей;
- перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции;
- сепсис;
- менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- гонорея;
- воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит и другие инфекции половых путей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Цефоперазон + Сульбактам рекомендуется применять в следующих суточных дозах:

Соотношение	**Цефоперазон + Сульбактам (мг)**	**Сульбактам (мг)**	**Цефоперазон (мг)**
1:1	2000–4000	1000–2000	1000–2000

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

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза цефоперазона+сульбактама может быть увеличена до 8000 мг при соотношении основных компонентов 1:1 (т. е. 4000 мг цефоперазона). Пациентам, получающим препарат Цефоперазон + Сульбактам в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефоперазона. Дозу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 креатинина 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. Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 при нарушении функции почек, сочетающемся с любым из указанных состояний.

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

Если суточная доза цефоперазона не превышает 2000 мг, нет необходимости контролировать его концентрацию в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Дети

У детей препарат Цефоперазон + Сульбактам рекомендуется применять 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

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

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза может быть увеличена до 160 мг/кг/сут при соотношении основных компонентов 1:1. Суточную дозу делят на 2–4 равные части.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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) и внутримышечно (в/м).

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

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 приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применяют:

– при нарушениях функции почек и печени тяжелой степени тяжести;
– новорожденным, в том числе недоношенным детям.

Перед началом терапии препаратом следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить, были ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел «Противопоказания»). Антибиотики следует назначать с осторожностью любому пациенту, у которого обнаружена какая-либо форма аллергии, особенно на лекарственные средства.

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. При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препаратом Цефоперазон + Сульбактам. В случае развития тяжелых кожных реакций следует прекратить применение цефоперазона+сульбактама и начать соответствующее лечение.

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

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

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. 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.

Серьезные случаи кровотечений, включая летальный исход, наблюдались у пациентов, получающих терапию препаратом Цефоперазон + Сульбактам. При лечении цефоперазоном развивался дефицит витамина К, приводящий к коагулопатии. Причиной его, вероятно, является подавление нормальной микрофлоры кишечника, которая синтезирует указанный 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 препарата Цефоперазон + Сульбактам при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

При длительном лечении препаратом Цефоперазон + Сульбактам, как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Пациентов необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

длительной терапии рекомендуется периодически контролировать показатели функции внутренних органов, включая почки, печень, и системного 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. 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 31,14 мг натрия на дозу 250 мг + 250 мг; 62,27 мг натрия на дозу 500 мг + 500 мг; 124,55 мг натрия на дозу 1000 мг + 1000 мг.

При внутривенном введении препарата необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Цефоперазон+сульбактам эффективен у маленьких детей. Применение этого препарата не изучали достаточно широко у новорожденных, в том числе недоношенных детей. Таким образом, до начала терапии препаратом Цефоперазон + Сульбактам у недоношенных детей и новорожденных следует оценить степень пользы для пациента и риск развития серьезных нежелательных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(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.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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 ребенка.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Степень тяжести большей части нежелательных реакций была легкой и средней.

Сообщалось о тяжелых анафилактических реакциях (вплоть до шока) и серьезных кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции наблюдались как в ходе клинических исследований (сравнительных и несравнительных), так и после регистрации препарата.

Нежелательные явления перечисляются далее по классам систем органов и частоте. Частоты определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	**Часто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
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 гиперчувствительнос-ти[*†]
Нарушения со стороны нервной системы			
		головная боль	судороги
Нарушения со стороны сосудов			
			кровотечение[*†], васкулит[*], артериальная гипотензия[*]
Желудочно-кишечные нарушения			
	диарея, тошнота, рвота		псевдомембранозный колит[*]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
	повышение активности аланинамино-		желтуха[*]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Очень часто	Часто	Редко	Частота неизвестна
	трансферазы[§], аспартатамино-трансферазы[§], щелочной фосфатазы в крови[§], повышение концентрации билирубина в крови[§]		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
		зуд, крапивница	токсический эпидермальный некролиз[*†], синдром Стивенса-Джонсона[*†], эксфолиативный дерматит[*†], макулопапулезная сыпь[*]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
			гематурия[*]
Общие нарушения и реакции 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. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

† Имеются сообщения о случаях с летальным исходом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
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»: www.roszdravnadzor.gov.ru.

4.9. Передозировка

Симптомы

Информация об острой передозировке цефоперазона и сульбактама у человека ограничена. При передозировке можно ожидать появление нежелательных реакций, зарегистрированных при применении препарата. Необходимо учитывать тот факт, что высокая концентрация бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости может привести к неврологическим нарушениям, включая судороги.

Лечение

Симптоматическое, эффективен гемодиализ, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.
Код АТХ: J01DD62

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 пенициллинсвязывающими белками, поэтому 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (продуцирующий и не продуцирующий пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы В), большинство других штаммов бета-гемолитических стрептококков, многие штаммы *Streptococcus faecalis* (энтерококки).

Грамотрицательные микроорганизмы

Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia spp.,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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 цефоперазона/сульбактама. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) в мкг/мл, выраженная в концентрации цефоперазона, для чувствительных микроорганизмов ≤ 16, для организмов с промежуточной чувствительностью находится в интервале 17–63, а для резистентных – более 64. Зоны чувствительности при определении диско-диффузионным методом составляют: для чувствительных микроорганизмов ≥ 21 мм; с промежуточной чувствительностью – 16–20 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

Абсорбция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

цефоперазона (Vd=10,2–11,3 л). При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечено. При введении препарата каждые 8–12 ч кумуляция не наблюдалась.

Распределение

После внутримышечного введения 1500 мг цефоперазона + сульбактама (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 19,0 и 64,2 мкг/мл сульбактама и цефоперазона 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. Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы. Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом при введении цефоперазона+сульбактама нет.

Элиминация

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

Оставшаяся часть цефоперазона выводится в основном с желчью через кишечник. $T_{1/2}$ сульбактама составляет в среднем 1 ч, $T_{1/2}$ цефоперазона – 1,7 ч.

Линейность

Концентрация в сыворотке крови пропорциональна введенной дозе.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Печеночная недостаточность

Цефоперазон активно выводится с желчью. $T_{1/2}$ цефоперазона обычно удлиняется, а выведение 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 $T_{1/2}$ увеличивается только в 2– 4 раза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 фармакокинетических параметров цефоперазона + сульбактама по сравнению с таковыми у взрослых. В среднем $T_{1/2}$ сульбактама у детей составлял 0,91–1,42 ч, цефоперазона – 1,44–1,88 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель. Вода для инъекций

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Аминогликозиды

Растворы препарата Цефоперазон + Сульбактам и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия препаратом Цефоперазон + 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 препаратов Цефоперазон + Сульбактам 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

3 года.

Приготовленный раствор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Приготовленный раствор хранится 24 ч при комнатной температуре.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света.

Комплект с растворителем Вода для инъекций

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат

По 259 мг + 275 мг, 518 мг + 550 мг, 1036 мг + 1099 мг порошка во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств вместимостью 10 мл или во флаконы стеклянные, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1; 5; 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Растворитель

Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

Ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Упаковка препарата в комплекте с растворителем

В комплект входят:

а) 1 флакон с препаратом и 1 ампула с водой для инъекций на 5 мл;

б) 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с водой для инъекций на 5 мл;

в) 10 флаконов с препаратом и 10 ампул с водой для инъекций на 5 мл.

Комплект помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

Разведение:

Общая доза (мг)	**Эквивалентные дозы Цефоперазон + Сульбактам (мг)**	**Объем растворителя (мл)**	**Максимальная конечная концентрация (мг/мл)**
500	250 + 250	1,7	125 + 125
1000	500 + 500	3,4	125 + 125
2000	1000 + 1000	6,7	125 + 125

Внутримышечное введение

Приготовление раствора с использованием лидокаина

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 составляет 6,7 мл. Конечный раствор будет содержать цефоперазон/сульбактам в соотношении 125 мг/125 мг в 1 мл 0,5 % раствора лидокаина.

Внутривенное инфузионное введение

Для приготовления раствора для инфузий разводят 2000 мг (1000 мг + 1000 мг) препарата Цефоперазон + Сульбактам в начальном объеме 6,7 мл одного из следующих инфузионных растворов: 5 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы в 0,225 % растворе натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида, 0,9 % раствор натрия хлорида или вода для инъекций, а затем разбавляют до 20 мл начальным раствором.

Приготовление раствора с использованием Рингера лактата

Так как Рингера лактат непригоден 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 (2 мл начального раствора разводят в 50 мл раствора Рингера лактата или 4 мл в 100 мл раствора Рингера лактата). Инфузию проводят в течение 15–60 мин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.01.2025 № 312
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Внутривенное струйное введение

Для внутривенной инъекции содержимое каждого флакона следует растворить в 6,7 мл одного из растворителей, описанных в приготовлении раствора для инфузий (см. выше) и вводить в течение минимум 3 минут.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

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 и информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.