ЛП-N=(002308)-(РГ-RU) от 30.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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, 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, 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).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат 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 отделов дыхательных путей;
– инфекции мочевыводящих путей;
– перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– 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 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 ч.

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 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 (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 при нарушении функции почек, сочетающегося с любым из указанных состояний.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением 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.

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 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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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.

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

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 2,7 ммоль (или 63 мг) натрия на 1 г препарата. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

новорожденных следует оценить степень пользы для пациента и риск развития серьезных нежелательных реакций.

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, характеризующихся «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 + [сульбактам] 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

невозможно).

Класс систем органов	Очень часто ≥1/10	Часто ≥1/100, но <1/10	Нечасто ≥1/1 000, но <1/100	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
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*
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 подкожных тканей			Зуд, крапивница	Токсический эпидермальный некролиз*[†], синдром Стивенса-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

				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.

* Нежелательные явления, 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Информация об острой передозировке цефоперазона и сульбактама у человека ограничена. При передозировке можно ожидать появления нежелательных эффектов, 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 (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DD62

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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., 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 + [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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Для определения МПК может использоваться метод серийных разведений цефоперазона + [сульбактам] в соотношении 1:1 в бульонной или агаровой средах.

Для определения МПК диско-диффузионным методом рекомендуется использовать диск, содержащий 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона.

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 aetmginosa* (ATCC 27853) – 22 – 28; для *Escherichia coli* (ATCC 25922) – 27 – 33; для *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) – 23 – 30.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

После внутримышечного введения 1000 мг цефоперазона, 500 мг сульбактама максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона в сыворотке наблюдались в период от 15 мин до 2 ч после введения. Максимальные сывороточные концентрации были 64,2 и 19 мкг/мл цефоперазона и сульбактама соответственно. Как сульбактам, так и цефоперазон хорошо распределяются в различные ткани и жидкости, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку и др.

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

Срок годности восстановленного раствора при температуре 2 – 8 ºС – не более 7 сут., ниже 25 ºС – не более 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке).

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг + 500 мг или 1000 мг + 1000 мг цефоперазона и сульбактама во флаконы из бесцветного стекла вместимостью 10 мл или 20 мл.

Флакон герметично укупоривают резиновой пробкой и обжимают алюминиевым колпачком или комбинированным колпачком из алюминия и пластмассы. На колпачок допускается нанесение логотипа производителя.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10, 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Только для однократного использования.

Инструкции по приготовлению растворов для парентерального применения

Общая доза (мг)	Эквивалентные дозы цефоперазон + [сульбактам] (мг)	Объем растворителя (мл)	Максимальная конечная концентрация (мг/мл)
1000	500+500	3,4	125+125
2000	1000+1000	6,8	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 + [сульбактам] 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 Рингера лактата

Так как Рингера лактат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 до желтого цвета раствор, допустимо появление зеленоватого оттенка.

Рекомендуется вводить раствор сразу же после его приготовления.

До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002308)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 05.05.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1665
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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