ЛП-№(009045)-(РГ-RU) от 25.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефоперазон+Сульбактам, 1 г + 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: Цефоперазон+[сульбактам].

Каждый флакон содержит 1,0 г цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 1,0 г сульбактама (в виде сульбактама натрия)

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

У взрослых цефоперазон/сульбактам рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	Суточная доза, г		
	Цефоперазон/сульбактам	Цефоперазон	Сульбактам
1:1	2,0-4,0	1,0-2,0	1,0-2,0

Суточную дозу следует делить на равные части и вводить каждые 12 часов. При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза цефоперазона/сульбактама 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. Дозу следует делить на равные части и вводить каждые 12 ч.

Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 1 г каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 2 г), а у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 500 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама 1 г). При тяжелых инфекциях может потребоваться дополнительное введение цефоперазона.

Фармакокинетика сульбактама значительно изменяется при гемодиализе. Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови несколько снижается во время гемодиализа. Следовательно, введение препарата следует планировать после диализа.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходимо мониторирование сывороточной концентрации цефоперазона и коррекция его дозы в случае необходимости.

Если суточная доза цефоперазона не превышает 2 г, нет необходимости контролировать его сывороточную концентрацию (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети

У детей цефоперазон/сульбактам рекомендуется применять в следующих суточных дозах:

Соотношение	Суточная доза, мг/кг/сут		
	Цефоперазон/сульбактам	Цефоперазон	Сульбактам
1:1	40 – 80	20 – 40	20 – 40

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

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата может быть увеличена до 160 мг/кг/сут (при соотношении основных компонентов 1:1), которую делят на 2-4 равные части.

Новорожденные

У новорожденных в течение первой недели жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Способ применения

Внутривенно (в/в) и внутримышечно (в/м).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6

4.3. Противопоказания

Препарат Цефоперазон+Сульбактам противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью на пенициллины, сульбактам, цефоперазон или любые другие цефалоспорины (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушения функции почек и печени тяжелой степени тяжести.

Новорожденные, в том числе недоношенные дети.

Особые указания

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к летальному исходу, на фоне терапии бета-лактамными антибиотиками, включая цефалоспорины, в том числе цефоперазоном/сульбактамом. Риск реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к смерти, выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности ко многим аллергенам. Перед началом терапии цефоперазоном/сульбактамом следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить были ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Антибиотики следует назначать с осторожностью любому пациенту, у которого обнаружена какая-либо форма аллергии, особенно на лекарственные средства.

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/сульбактамом. 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 цефоперазоном/сульбактамом.

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

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходим мониторинг концентрации цефоперазона в сыворотке и коррекция его дозы в случае необходимости. Если суточная доза цефоперазона не превышает 2 г, нет необходимости контролировать его сывороточную концентрацию.

Серьезные случаи кровотечений, включая летальный исход, наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном/сульбактамом. При лечении цефоперазоном развивался дефицит витамина К, приводящий к коагулопатии. Причиной его, вероятно, является подавление нормальной микрофлоры кишечника, которая синтезирует этот витамин. К группе риска можно отнести пациентов, получающих неполноценное питание, с синдромом мальабсорбции (например, при муковисцидозе) и длительно находящихся на внутривенном искусственном питании. В таких случаях, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, необходимо контролировать протромбиновое время и при наличии показаний назначать витамин К. Необходимо прекратить прием цефоперазона/сульбактама при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

При длительном лечении цефоперазоном/сульбактамом, как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile.*

Clostridium difficile вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile.* Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile,* может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колэктомия.

Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.

Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile,* должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, последовавшей за использованием 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.

Применение у новорожденных

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

Цефоперазон не вытесняет билирубин из белковых соединений в плазме крови.

Натрий

В 1 грамме лекарственного препарата содержится 63,0 мг (более 1 моль) натрия.

Необходимо учитывать при лечении пациентов, получающих диету с низким содержанием натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(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. Поэтому, у пациентов, которым необходимо искусственное питание (внутрь или парентерально), следует избегать применения растворов, содержащих этанол.

Взаимодействия лабораторных тестов с лекарственным средством

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 препарата у беременных женщин не проводились.

При беременности препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Цефоперазон/сульбактам проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

В период грудного вскармливания 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 препарата его влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами маловероятно.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В целом цефоперазон/сульбактам хорошо переносится. Степень тяжести большей части нежелательных явлений была легкой и средней.

Резюме нежелательных реакций

Все нежелательные реакции, перечисленные в инструкции по медицинскому применению препарата, представлены в соответствии с классификацией MedDRA. В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены согласно степени клинической важности.

Частота в соответствии с категориями CIOMS III (Совета международных медицинских научных организаций): очень часто ≥ 1/10 (≥ 10 %); часто ≥ 1/100 и < 1/10 (≥ 1 % и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

< 10 %); нечасто: ≥ 1/1000 и < 1/100 (≥ 0,1 % и < 1 %); неизвестно: частоту невозможно определить на основании имеющихся данных.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения[2], нейтропения[2], положительная прямая реакция Кумбуса[2], снижение гемоглобина[2], снижение гематокрита[2], тромбоцитопения[2]; часто – коагулопатия[1], эозинофилия[2]; частота неизвестна – гипопротромбинемия[1].

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактический шок[1,3], анафилактическая реакция[1,3], анафилактоидная реакция[3] (включая шок)[1], реакции гиперчувствительности[1,3].

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль; частота неизвестна – судороги.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – кровотечение[1,3], васкулит[1], артериальная гипотензия[1].

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна – псевдомембранозный колит[1].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности аланинаминотрансферазы[2], аспартатаминотрансферазы[2], щелочной фосфатазы крови[2]; часто – повышение концентрации билирубина в крови[2]; частота неизвестна – желтуха[1].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, крапивница; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз[1,3], синдром Стивенса-Джонсона[1,3], эксфолиативный дерматит[1,3], макулопапулезная сыпь[1].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – гематурия[1].

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – флебит в месте инфузии, боль и жжение в месте инъекции, лихорадка, озноб.

[1]Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

[2]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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

на исходном уровне, у которых после начала лечения не было значительных изменений результатов лабораторных анализов.

Что касается количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита, в отчетах по исследованиям сообщается только об отклонениях от нормы. Не указывается, произошло повышение или снижение показателей.

[3]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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: 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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 цефоперазон/сульбактам активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, она обладает синергизмом в отношении различных микроорганизмов, прежде всего: *Haemophilus influenzae, Bacteroides spp., Staphylococcus spp., Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.*

Цефоперазон/сульбактам активен *in vitro* в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов.

Грамположительные микроорганизмы:

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

Грамотрицательные микроорганизмы:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 комбинации цефоперазон/сульбактам. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) в мкг/мл, выраженная в концентрации цефоперазона для чувствительных микроорганизмов, меньше либо равна 16, для организмов с промежуточной чувствительностью 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.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Распределение

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

Биотрансформация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) сульбактама составляет в среднем около 1 часа, цефоперазона – 1,7 часа. Сывороточная концентрация пропорциональна введенной дозе.

Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом при введении комбинации цефоперазон/сульбактам нет.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетики обоих компонентов цефоперазон/сульбактам не отмечено. При введении препарата каждые 8-12 часов кумуляции не наблюдалось.

Элиминация

Приблизительно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона, введенных в виде комбинации цефоперазон/сульбактам, выводится почками. Большая часть оставшейся дозы цефоперазона выводится с желчью. Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек, получавших цефоперазон/сульбактам, выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (в среднем от 6,9 до 9,7 часа в различных исследованиях). Гемодиализ вызывал значительные изменения $T_{1/2}$, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

Печеночная недостаточность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лица пожилого возраста

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

Дети

В исследованиях у детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетики компонентов цефоперазон/сульбактама по сравнению с таковыми у взрослых. $T_{1/2}$ сульбактама у детей составлял от 0,91 до 1,42 часа, цефоперазона – от 1,44 до 1,88 часа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Аминогликозиды

Растворы цефоперазона/сульбактама и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. При комбинированной терапии препаратом и аминогликозидом два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а при использовании одного венозного доступа первичный катетер достаточно хорошо промывают раствором между введением доз препаратов. Интервалы между введением цефоперазона/сульбактама и аминогликозида в течение дня должны быть как можно большими.

Раствор Рингера лактата

Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения препарата. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора (см. раздел 6.6.)

Лидокаин

Раствор лидокаина гидрохлорида нельзя применять для первоначального разведения препарата, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора (см. раздел 6.6.)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Восстановленные растворы препарата можно хранить в течение 24 часов при комнатной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

температуре (не выше 25 °С) или в течение 48 часов в холодильнике (от 2 до 8 °С).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,0 г действующих веществ (1,0 г цефоперазона + 1,0 г сульбактама) во флаконы вместимостью 10 мл или 20 мл прозрачного стекла 1 гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми бутилкаучуковыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом и инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров:

50 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в короб из картона.

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

Препарат совместим с водой для инъекций, 5 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы в 0,225 % растворе натрия хлорида и 5 % раствором декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида в концентрациях от 10 мг/мл цефоперазона и 5 мг/мл сульбактама до 250 мг/мл и 125 мг/мл соответственно.

Приготовление раствора

Доза препарата, г	Эквивалентные дозы цефоперазон/сульбактам, г	Объем растворителя, мл	Максимальная конечная концентрация, мг/мл
2,0	1,0 + 1,0	8,0	125 + 125

- Внутримышечное введение

Для приготовления раствора для в/м введения используют воду для инъекций или 2 % раствор лидокаина гидрохлорида. 2 % раствор лидокаина гидрохлорида нельзя применять для первоначального разведения препарата, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора. Первоначально препарат растворяют в воде для инъекций, а затем разводят 2 % раствором

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 приготовления *раствора для инфузий* содержимое флакона разводят, как указано в таблице, в одном 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. Полученный раствор разбавляют до 20-100 мл тем же растворителем, который использовался при первичном разведении. Вводят в/в капельно в течение 15-60 минут.

Приготовление раствора с использованием раствора Рингера лактат.

Раствор Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения препарата, учитывая их несовместимость. Совместимости можно добиться путем двухэтапного приготовления раствора: 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 в 25 мл раствора Рингера лактата).

Для *внутривенной инъекции* содержимое флакона следует растворить в адекватном объеме (объем растворителя указан в таблице выше) одного из растворителей, описанных в приготовлении раствора для инфузий (см. выше) и вводить в течение минимум 3 минут.

Срок годности и условия хранения растворов см. в разделе 6.3.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Рузфарма» (ООО «Рузфарма»)

143132, Московская обл., Рузский р-н, г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр. 1

Телефон/факс (495) 797-11-52,

Адрес электронной почты: info@ruzpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Рузфарма» (ООО «Рузфарма»)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.02.2025 № 4859
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

143132, Московская обл., Рузский р-н, г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр. 1

Телефон/факс (495) 797-11-52

Адрес электронной почты: info@ruzpharma.com

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.eurounion.org./