ЛП-№(007949)-(РГ-RU) от 18.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛТЕГРАФ-АГ, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

АЛТЕГРАФ-АГ, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

АЛТЕГРАФ-АГ, 750 мг + 750 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

АЛТЕГРАФ-АГ, 1000 мг + 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

АЛТЕГРАФ-АГ, 1500 мг + 1500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

АЛТЕГРАФ-АГ, 2000 мг + 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефоперазон + [сульбактам].

АЛТЕГРАФ-АГ, 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).

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

АЛТЕГРАФ-АГ, 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).

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

АЛТЕГРАФ-АГ, 750 мг + 750 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 750 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 750 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

АЛТЕГРАФ-АГ, 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).

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

АЛТЕГРАФ-АГ, 1500 мг + 1500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 1500 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 1500 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

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

АЛТЕГРАФ-АГ, 2000 мг + 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 2000 мг цефоперазона (в виде цефоперазона натрия) и 2000 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения.

Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат АЛТЕГРАФ-АГ показан к применению у взрослых и детей от 0 до 18 лет для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей;
- перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции;
- сепсис;
- менингит;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- 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 АЛТЕГРАФ-АГ рекомендуется использовать в следующих суточных дозах:

Соотношение	Суточная доза, мг		
	Цефоперазон + [сульбактам] доза, мг	Цефоперазон доза, мг	Сульбактам доза, мг
1:1	2000 – 4000	1000 – 2000	1000 – 2000

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

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

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

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 часов (максимальная суточная доза сульбактама 2000 мг), а у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин максимальная доза сульбактама составляет 500 мг каждые 12 часов (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 нарушении функции почек, сочетающихся с любым из указанных состояний.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

Дети

У детей препарат АЛТЕГРАФ-АГ рекомендуется принимать в следующих суточных дозах:

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

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

При серьезных или рефрактерных инфекциях эти дозы могут быть увеличены до 160 мг/кг/сут для соотношения основных компонентов 1:1. Суточную дозу делят на 2-4 равные части.

Новорожденные

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

Способ применения

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

Внутривенную инфузию проводят в течение 15-60 мин.

При в/в инъекции препарат вводят в течение минимум 3 минут.

При в/м введении раствор препарата вводят глубоко в участки тела с выраженным мышечным слоем, например, верхненаружный квадрант ягодицы.

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

4.3 Противопоказания

− Гиперчувствительность к цефоперазону и сульбактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

− Гиперчувствительность к цефалоспоринам и ингибиторам бета-лактамаз.

− Тяжелая гиперчувствительность к бета-лактамным антибиотикам (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять при нарушениях функции почек и печени тяжелой степени тяжести, а также у новорожденных, в том числе недоношенных детей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Особые указания

Аллергические реакции

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к летальному исходу, на фоне терапии бета-лактамными антибиотиками, включая цефалоспорины, в том числе комбинации цефоперазон + [сульбактам]. Риск реакций гиперчувствительности, в том числе приводящих к смерти, выше у пациентов, у которых в анамнезе наблюдались реакции гиперчувствительности ко многим аллергенам. Перед началом терапии цефоперазоном +[сульбактамом] следует провести тщательный опрос, чтобы выяснить были ли раннее у пациента реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарственным препаратам (см. раздел 4.3). При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить адекватную терапию.

Тяжелые кожные реакции

Тяжелые кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8), наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном + [сульбактамом]. В случае развития тяжелых кожных реакций следует прекратить применение цефоперазона + [сульбактама] и начать соответствующее лечение.

Алкоголь

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

Нарушения функции печени и/или почек

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

Цефоперазон не вытесняет билирубин из белковых соединений в плазме крови.

Дефицит витамина К

Серьезные случаи кровотечений, включая летальный исход, наблюдались у пациентов, получающих терапию цефоперазоном + [сульбактамом] (см. раздел 4.8). При лечении цефоперазоном развивался дефицит витамина К, приводящий к коагулопатии. Причиной его, вероятно, является подавление нормальной микрофлоры кишечника, которая синтезирует этот витамин. К группе риска можно отнести пациентов, получающих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

неполноценное питание, с синдромом мальабсорбции (например, при муковисцидозе) и длительно находящихся на внутривенном искусственном питании. В таких случаях, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, необходимо контролировать протромбиновое время и при наличии показаний назначать витамин К. Необходимо прекратить применение цефоперазона + [сульбактама] при возникновении непрекращающихся кровотечений, когда для их проявления нет альтернативных причин.

Длительное лечение

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

Диарея, связанная с *Clostridium difficile*

О случаях диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон + [сульбактам]. Тяжесть диареи может варьироваться от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колэктомия. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано. Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, последовавшей после применения антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.

Нейротоксичность

Сообщалось о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспоринами. Симптомы включают энцефалопатию, судороги и/или миоклонус. Факторы риска включают пожилой возраст, почечную недостаточность, заболевания центральной нервной системы и внутривенное введение. При появлении симптомов нейротоксичности следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Влияние на лабораторные тесты

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

Дети

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

Содержание натрия

В каждом флаконе лекарственного препарата АЛТЕГРАФ-АГ дозировкой 250 мг + 250 мг содержится 1,4 ммоль (33,5 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 500 мг + 500 мг – 2,9 ммоль (67,1 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 750 мг + 750 мг – 4,35 ммоль (100,65 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 1000 мг + 1000 мг – 5,8 ммоль (134 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 1500 мг + 1500 мг – 8,7 ммоль (201,3 мг) натрия, в каждом флаконе в дозировке 2000 мг + 2000 мг – 11,7 ммоль (268,4 мг) натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Этанол

При приеме этанола во время лечения цефоперазоном и в течение до 5 дней после его введения были зарегистрированы дисульфирамоподобные эффекты, характеризующиеся «приливами», потливостью, головной болью и тахикардией. Поэтому, у пациентов, 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 + [сульбактама] у беременных женщин не проводились.

Цефоперазон и сульбактам проникают через плацентарный барьер. При беременности препарат применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Цефоперазон и сульбактам проникают в грудное молоко.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При грудном вскармливании препарат применяют только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На основании клинического опыта применения препарата АЛТЕГРАФ-АГ его влияние на способность управления 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 пострегистрационного периода представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата на основании системно-органных классов и частоты возникновения. Для оценки частоты возникновения побочных эффектов были использованы следующие степени частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	Лейкопения[§], нейтропения[§], положительная прямая реакция Кумбса[§], снижение гемоглобина[§], снижение гематокрита[§], тромбоцитопения[§]
	часто	Коагулопатия*, эозинофилия[§]
	частота неизвестна	Гипопротромбинемия*
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	Анафилактический шок *†, анафилактическая реакция *†, анафилактоидная реакция † (включая шок)*, реакции гиперчувствительности *†
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	Головная боль
	частота неизвестна	Судороги
Нарушения со стороны сосудов	частота неизвестна	Кровотечение *†, васкулит*, артериальная гипотензия*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Желудочно-кишечные нарушения	часто	Диарея, тошнота, рвота
	частота неизвестна	Псевдомембранозный колит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы§, аспартатаминотрансферазы§, щелочной фосфатазы крови§
	часто	Повышение концентрации билирубина в крови§
	частота неизвестна	Желтуха*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	Зуд, крапивница
	частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз *†, синдром Стивенса-Джонсона *†, эксфолиативный дерматит *†, макулопапулезная сыпь*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частота неизвестна	Гематурия*
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	Флебит в месте инфузии, боль и жжение в месте инъекции, лихорадка, озноб

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата.

§ 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 повышение или снижение показателей.

† Имеются сообщения о случаях с летальным исходом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных побочных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу. Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9 Передозировка

Симптомы

Информация об острой токсичности цефоперазона и сульбактама у человека ограничена. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DD62

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Антибактериальным компонентом препарата АЛТЕГРАФ-АГ 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 знначимой 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 предотвращать 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

взаимодействует с некоторыми пенициллин-связывающими белками, поэтому комбинация цефоперазон + [сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, чем применение только одного цефоперазона.

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 pneumonia, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.*

Цефоперазон + [сульбактам] активен *in vitro* в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов.

Грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (продуцирующий и не продуцирующий пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus 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 meningitides, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica.*

Анаэробные микроорганизмы

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

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

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

Следующие уровни чувствительности были установлены для 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 от 17 до 63, а для резистентных –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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}) сульбактама и цефоперазона после внутривенного введения 2000 мг цефоперазона + [сульбактама] (1000 мг цефоперазона, 1000 мг сульбактама) в течение 5 минут составили в среднем 236,8 мкг/мл для цефоперазона и 130,2 мкг/мл для сульбактама. Это отражает более высокий объем распределения сульбактама (Vd = 18,0-27,6 л) по сравнению с таковым цефоперазона (Vd = 10,2-11,3 л).

После внутримышечного введения 1500 мг цефоперазона + [сульбактама] (1000 мг цефоперазона, 500 мг сульбактама) C_{max} цефоперазона и сульбактама в сыворотке наблюдались в период от 15 мин до 2 часов после введения. C_{max} в сыворотке составляла 64,2 и 19,0 мкг/мл цефоперазона и сульбактама соответственно.

Распределение

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

Биотрансформация

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 не отмечено. При введении препарата каждые 8-12 часов кумуляции не наблюдалось.

Элиминация

Приблизительно 25 % дозы цефоперазона и 84 % дозы сульбактама, введенных в виде комбинации цефоперазон + [сульбактам], выводится почками. Большая часть оставшейся

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

дозы цефоперазона выводится с желчью. Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы. Период полувыведения ($T_{1/2}$) цефоперазона составляет в среднем около 1,7 ч, сульбактама – 1 ч. Сывороточная концентрация 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 от 6,9 до 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.

Люди 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 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 цефоперазон + [сульбактам] по сравнению с таковыми у взрослых. $T_{1/2}$ цефоперазона у детей составлял от 1,44 до 1,88 часа, сульбактама – от 0,91 до 1,42 часа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость

Аминогликозиды

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Раствор Рингера лактата

Рингера лактат не пригоден для первоначального разведения.

Лидокаин

Раствор цефоперазон + [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 (хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После восстановления

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя.

Растворы для внутривенного применения, приготовленные с использованием в качестве растворителей воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида и 5 % раствора декстрозы, стабильны в течение 3 часов при температуре ниже 25 °C и в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C.

Раствор для внутримышечного применения, приготовленный с использованием в качестве растворителя воды для инъекций и 2 % раствора лидокаина гидрохлорида стабилен в течение 3 часов при температуре ниже 25 °C.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг + 250 мг, 500 мг + 500 мг, 750 мг + 750 мг, 1000 мг + 1000 мг, 1500 мг + 1500 мг или 2000 мг + 2000 мг действующих веществ помещают во флакон из прозрачного стекла

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

1 гидролитического класса вместимостью 20 мл, укупоренный пробкой резиновой из бромбутилкаучука, обжатый колпачком алюминиевыми комбинированными.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Упаковка для стационаров

По 10, 50 или 100 флаконов с препаратом вместе с равным количеством листков-вкладышей в картонной коробке с разделительными перегородками.

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

Только для однократного использования.

Инструкции по приготовлению растворов для парентерального применения

Общая доза препарата, мг	Эквивалентные дозы цефоперазон + сульбактам, мг	Объем растворителя, мл	Максимальная конечная концентрация, мг/мл
500	250 + 250	2	125 + 125
1000	500 + 500	4	125 + 125
1500	750 + 750	6	125 + 125
2000	1000 + 1000	8	125 + 125
3000	1500 + 1500	12	125 + 125
4000	2000 + 2000	16	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 цефоперазон + [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 или стерильная вода для инъекций. Полученный раствор разводят до 20-100 мл тем же растворителем, который применялся при первичном растворении.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Внутривенное струйное введение

Для приготовления раствора для внутривенной инъекции содержимое флакона растворяют, как указано в таблице выше, одним из следующих инфузионных растворов: 5% раствор декстрозы, 0,9% раствор натрия хлорида или стерильная вода для инъекций.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-жёлтого цвета.

Рекомендуется вводить раствор сразу же после его приготовления.

До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.

Нет особых требований к утилизации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛТЕГРА»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, проспект Науки, д. 33

Тел.: 8-495-744-30-00

Эл. почта: info@altegra.bio

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»

129626, г. Москва, проспект Мира, д. 104, этаж 8, пом. I, комната 11

Тел.: +7 495 142 24 87

Моб. тел.: + 7 901 369 45 95

e-mail: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

04.12.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14547
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общая характеристика лекарственного препарата АЛТЕГРАФ-АГ доступна на официальном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.