

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Медоцеф, 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Медоцеф, 2,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефоперазон.

Медоцеф, 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 1,0 г цефоперазона (в виде натриевой соли).

Медоцеф, 2,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 2,0 г цефоперазона (в виде натриевой соли).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Монотерапия

Цефоперазон показан для лечения следующих инфекционных заболеваний, вызываемых чувствительными микроорганизмами:

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

Профилактика инфекционных послеоперационных осложнений при абдоминальных, гинекологических, сердечно-сосудистых и ортопедических операциях.

Комбинированная терапия

Широкий спектр действия цефоперазона позволяет проводить монотерапию большинства инфекций, однако при наличии показаний цефоперазон может также применяться и в сочетании с другими антибиотиками.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы и длительность лечения определяются характером и тяжестью течения инфекции и устанавливаются индивидуально.

Взрослые

По 2–4 г/сутки, разделенных на два введения, каждые 12 ч. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 8 г/сутки, разделенных на два введения, каждые 12 ч. Лечение препаратом можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований.

При неосложненном гонококковом уретрите рекомендуется однократное внутримышечное введение 500 мг препарата.

При лечении инфекций, вызванных *Streptococcus pyogenes*, у взрослых и детей продолжительность терапии должна составлять не менее 10 дней.

Профилактика послеоперационных осложнений

По 1 г или 2 г препарата внутривенно за 30–90 мин до начала операции, с повтором каждые 12 часов (в большинстве случаев в течение не более 24 ч). При операциях с повышенным риском инфицирования (например, при операциях на колоректальной области) или если возникшее инфицирование особенно опасно (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может продолжаться в течение 72 ч после завершения операции.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

По 2–4 г/сут. Для больных со скоростью клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин или концентрацией креатинина выше 3,5 мг/дл доза не должна превышать 4 г/сут.

При гемодиализе период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови несколько уменьшается, поэтому препарат следует вводить после окончания диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Суточная доза препарата не должна превышать 2 г.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью следует контролировать концентрацию цефоперазона в крови и при необходимости корректировать дозу.

Дети

По 50–200 мг/кг массы тела/сут равными частями каждые 8–12 ч.

Максимальная доза не должна превышать 12 г/сут.

При внутривенном струйном медленном введении максимальная разовая доза составляет 50 мг/кг, продолжительность введения — не менее 3–5 мин.

Новорожденным (< 8 дней)

По 50–200 мг/кг массы тела/сут равными частями каждые 12 ч.

Препарат вводят глубоко внутримышечно в большую ягодичную мышцу или в переднюю поверхность бедра. При в/в медленном струйном введении максимальная разовая доза — 2 г; продолжительность введения — не менее 3–5 мин. Продолжительность внутривенного капельного введения — 15–60 мин.

Способ применения

Препарат можно вводить внутримышечно и внутривенно (медленно струйно и капельно). Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цефоперазону и другим бета-лактамам антибиотикам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелые нарушения функции почек и печени, при наличии колита в анамнезе.

Гиперчувствительность

Перед лечением необходимо собрать полный аллергологический анамнез с целью выявления у пациента повышенной чувствительности к цефалоспорином, пенициллинам и другим лекарственным средствам. При возникновении аллергической реакции необходимо отменить препарат и назначить адекватную терапию.

Нарушение функции печени

Цефоперазон в значительной степени выводится с желчью. У пациентов с заболеваниями печени или обструкции желчных протоков период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется, а выведение препарата почками увеличивается. Но даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи достигаются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полувыведения удлиняется только в 2–4 раза.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

Clostridium difficile-ассоциированная диарея наблюдается на фоне применения практически всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон, и проявляется от легких форм диареи до тяжелого колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами приводит к нарушению нормальной микрофлоры толстой кишки, в результате чего наблюдается усиленный рост *Clostridium difficile*, продуцирующей токсины А и В, которые и приводят к развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Гипертоксинпродуцирующие штаммы *Clostridium difficile* ведут к повышению заболеваемости и смертности, поскольку они могут быть резистентны к проводимой антибактериальной терапии. Все случаи развития диареи у пациентов на фоне антибиотикотерапии и через 2–3 недели после прекращения лечения должны рассматриваться как подозрительные на развитие *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. В легких случаях достаточно отмены лечения и применения йонообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина, бацитрацина или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Нейротоксичность

Сообщалось о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспорином. 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.

Общие указания

При лечении цефоперазоном в редких случаях развивается дефицит витамина К. Причиной его, вероятно, является подавление нормальной микрофлоры кишечника, которая синтезирует этот витамин. К группе риска можно отнести пациентов, получающих неполноценное питание, имеющих нарушение всасывания пищи (например, при муковисцидозе) и длительно находящихся на парентеральном питании. У таких больных необходимо контролировать протромбиновое время и при наличии показаний назначить витамин К.

При длительном лечении возможен избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Больных 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 при лечении новорожденных, прежде всего недоношенных, и маленьких детей.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 34 мг (1,5 ммоль) натрия на один флакон, содержащий 1 г препарата Медоцеф.

Данный препарат содержит 68 мг (3 ммоль) натрия на один флакон, содержащий 2 г препарата Медоцеф.

Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Дети

Применение у грудных детей

При необходимости назначения препарата недоношенным и новорожденным детям следует учесть как ожидаемые положительные эффекты, так и возможный риск, связанный с лечением.

У новорожденных с ядерной желтухой цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы крови.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Алкоголь

При приеме алкоголя во время лечения препаратом и в течение последующих 5 дней после его введения были зарегистрированы дисульфирамоподобные реакции, характеризующиеся «приливами», потливостью, головной болью и тахикардией. Поэтому пациентов следует предупреждать о возможности их появления при употреблении алкогольных напитков на фоне лечения препаратом. Для пациентов, находящихся на пероральном или парентеральном искусственном питании, следует исключить растворы, содержащие этанол.

Аминогликозиды

Необходимо разделять введение цефоперазона и аминогликозидов (см. раздел 6.2.). При одновременном лечении цефоперазоном и аминогликозидами рекомендуется контролировать функцию почек

Непрямые антикоагулянты (производные кумарина и индандиона), гепарин, тромболитики

Эти препараты могут вызвать кровотечение. В таких случаях должен проводиться контроль за протромбиновым временем или международным нормализованным отношением (МНО). При назначении антикоагулянтной терапии во время или после лечения цефоперазоном доза антикоагулянтов должна корректироваться. Эффективным средством терапии цефалоспорином опосредованной коагулопатии является витамин К.

«Петлевые» диуретики

Совместное применение препарата с «петлевыми» диуретиками может привести к развитию нефротоксического действия. Необходимо проводить мониторинг за

концентрацией креатинина в сыворотке в течение 48 ч от начала введения и периодически во время совместной терапии.

Лабораторные тесты

В период приема цефалоспоринов могут быть положительная прямая антиглобулиновая проба Кумбса, ложноположительная реакция на глюкозу с раствором Бенедикта или Фелинга.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

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

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($\geq 1/100000$, но $< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационных наблюдений.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень часто* – снижение содержания гемоглобина и гематокрита, преходящая эозинофилия; *часто* – незначительное снижение уровня нейтрофилов, обратимая нейтропения (при длительном лечении), ложноположительная прямая проба Кумбса; *редко* – гипопротромбинемия, кровотечения; *очень редко* – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: *часто* – макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд; *нечасто* – лихорадка; *очень редко* – синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок. Риск развития аллергических реакций выше у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям (особенно на пенициллин) в анамнезе.

Желудочно-кишечные нарушения: *часто* – диарея, незначительное обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы; *нечасто* – тошнота, рвота; *очень редко* – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны нервной системы: *частота неизвестна* – судороги, энцефалопатия, миоклонус.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – флебит в месте инфузии (при внутривенном введении через катетер), нечасто – преходящие болевые ощущения (при внутримышечном введении).

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>.

4.9. Передозировка

Симптомы

Информация об острой токсичности цефоперазона ограничена. Предполагается, что передозировка препарата может вызвать эффекты, главным образом, являющиеся более выраженным проявлением побочного действия препарата. Учитывая, что высокие концентрации бета-лактамов, антибиотиков в цереброспинальной жидкости могут вызвать неврологические эффекты, следует помнить о возможности развития судорожных припадков при передозировке. В случае передозировки препарата у пациентов с почечной недостаточностью, гемодиализ может способствовать выведению препарата из организма.

Лечение

Седативная терапия с применением диазепама при эпилептических припадках, возникших вследствие передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.
Код АТХ: J01DD12.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Медоцеф — цефалоспорин третьего поколения с широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидное действие цефоперазона обусловлено ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий. Устойчив к действию многих бета-лактамаз.

Активен *in vitro* в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов.

Грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу);

Staphylococcus epidermidis;

Streptococcus pneumoniae;

Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический стрептококк группы А);

Streptococcus agalactiae (бета-гемолитический стрептококк группы В);

Streptococcus faecalis;

бета-гемолитические стрептококки.

Грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli;

Klebsiella spp.;

Enterobacter spp.;

Citrobacter spp.;

Haemophilus influenzae;

Proteus mirabilis;

Proteus vulgaris;

Morganella morganii (ранее *Proteus morganii*);

Providencia rettgeri (ранее *Proteus rettgeri*);

Providencia spp.;

Serratia spp. (включая *S. marcescens*);

Salmonella и *Shigella* spp. ;

Pseudomonas aeruginosa и некоторые другие *Pseudomonas* ;

Acinetobacter calcoaceticus;

Neisseria gonorrhoeae;

Neisseria meningitidis;

Bordetella pertussis;

Yersinia enterocolitica.

Анаэробные микроорганизмы:

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Связь цефоперазона с белками составляет 82–93 %. Максимальные концентрации цефоперазона после внутримышечного введения 1 г или 2 г (65 мкг/мл или 97 мкг/мл соответственно) достигаются в течение 1–2 ч.

Через 15 мин после однократного внутривенного введения достигаются следующие концентрации цефоперазона в сыворотке крови: 153 мкг/мл — при введении 1 г; 252 мкг/мл — при введении 2 г; 340 мкг/мл — при введении 3 г и 506 мкг/мл — при введении 4 г. Цефоперазон достигает терапевтических концентраций во всех исследованных жидкостях и тканях организма, в том числе в асцитической и цереброспинальной (при менингите) жидкости, моче, желчи и стенке желчного пузыря, мокроте и легких, небных миндалинах и слизистой оболочке синусов, ушках предсердий, почках, мочеточнике, простате, яичках, матке и фаллопиевых трубах, костях, крови пуповины и амниотической жидкости.

Цефоперазон выводится с желчью и мочой. Концентрация цефоперазона в желчи варьирует от 66 мкг/мл через 30 мин до 6000 мкг/мл через 3 ч после внутривенного введения 2 г препарата.

Через 12 ч после введения разных дозировок различными способами у лиц с нормальной функцией почек с почками выводится в среднем 20–30 % цефоперазона. После 15 минутной внутривенной инфузии 2 г цефоперазона отмечается максимальная концентрация препарата в моче — 2200 мкг/мл. После внутримышечного введения 2 г препарата максимальная концентрация в моче составляет 1000 мкг/мл и удерживается на терапевтическом уровне в течение 2 ч.

Средний период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови составляет примерно 2 ч и не зависит от способа введения; при холестазах — увеличивается до 4,3–11 ч; у новорожденных с пониженной массой тела составляет 6–10 ч, а у детей в возрасте от 2 мес до 11 лет — 2,2 ч.

Цефоперазон слабо выводится посредством диализа. В небольших количествах выделяется с грудным молоком.

У пациентов с нарушенной функцией печени увеличивается период полувыведения препарата из сыворотки крови и его экскреция с мочой. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью цефоперазон может накапливаться в сыворотке крови.

У пациентов с почечной недостаточностью не было выявлено значительных отличий в фармакокинетике цефоперазона.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Аминогликозиды.

Растворы препарата и аминогликозидов не следует смешивать, учитывая фармацевтическую несовместимость между ними. Если проводится комбинированная терапия препаратом и аминогликозидом, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием двух отдельных внутривенных катетеров. Цефоперазон следует вводить перед введением аминогликозида. При лечении аминогликозидами рекомендуется контролировать функцию почек.

Цефоперазон несовместим с амифостином, филграстимом, лабеталолом, меперидином, никардипином, ондансетроном, перфеназином, петидином, прометазинном, саграмостимом, винорельбином.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор

Рекомендуется использовать только свежеприготовленные растворы, однако раствор остается стабильным при хранении в течение 24 ч при комнатной температуре и в течение 120 ч при хранении в холодильнике (2–8 °C). Вышеизложенное относится ко всем перечисленным растворам, кроме раствора Рингера лактата, с которым приготовленный раствор остается стабильным в течение 12 ч при комнатной температуре и в течение 120 ч при хранении в холодильнике (2–8 °C).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 г или 2,0 г порошка в стеклянные бесцветные флаконы I типа (EP).

Флаконы укупоривают резиновыми пробками и обжимают алюминиевыми колпачками. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 100 флаконов (для стационаров) вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Приготовление растворов

Внутримышечное введение

Для введения рекомендуется разводить препарат в два этапа: 1) сначала к содержимому флакона добавляют необходимое количество стерильной воды для инъекций (см. таблицу) и интенсивно встряхивают до полного растворения порошка. Готовый раствор выдерживают до тех пор, пока мелкие пузырьки воздуха, образовавшиеся в процессе растворения, не исчезнут; 2) к полученному раствору добавляют необходимое количество 2 % раствора лидокаина и перемешивают.

Содержание во флаконе	1 этап — объем стерильной воды	2 этап — объем 2% раствора лидокаина	Конечный объем	Концентрация раствора цефоперазона
1 г	2,8 мл	1,0 мл	4,0 мл	250 мг/мл
2 г	5,4 мл	1,8 мл	8,0 мл	250 мг/мл

Внутривенное введение

Общие рекомендации

Для приготовления раствора для внутривенного введения используют 5 мл растворителя на 1 г цефоперазона. Содержимое флакона растворяют в любом из следующих совместимых растворов: 5 % или 10 % раствор декстрозы для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций и 0,9 % или 0,2 % раствор натрия хлорида для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, раствор Рингера лактат, стерильную воду для инъекций. Раствор тщательно перемешивают и все количество полученного раствора разводят одним из вышеперечисленных (кроме воды) растворителей для внутривенных введений.

Приготовленный раствор может использоваться как в виде непрерывной инфузии, так и в виде прерывистого введения.

Непрерывная инфузия — исходный раствор разводят до получения раствора с концентрацией 2–25 мг/мл цефоперазона.

Прерывистая инфузия — содержимое одного флакона растворяют в 20–40 мл совместимого стерильного раствора для внутривенного введения и вводят в течение 15–30 мин.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Кипр

Медокеми Лтд.

Кипр, 3011, Лимассол, ул. Константинополеос, 1-10.

Тел.: 8-10-357-25-867-600

Факс: 8-10-357-25-560-863

e-mail: office@medochemie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «МедСерв»

127006, г. Москва, Долгоруковская ул., д.35, оф. IV.

Тел.: +7(499) 973-06-06

e-mail: pharmacovigilance@medochemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Медоцеф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.