

Состав

действующие вещества: cefoperazone, sulbactam;

1 флакон содержит: цефоперазона натрия эквивалентно цефоперазону 500 мг, сульбактама натрия эквивалентно сульбактаму 500 мг.

Лекарственная форма

Порошок для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного использования.

Бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения.

Код АТХ J01D D62.

Фармакодинамика

Цефоперазон натрия представляет собой полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия, применяемого только парентерально. Сульбактам натрия – это производное базового пенициллинового ядра. Цефоперазон действует путём угнетения биосинтеза мукопептида стенки бактериальной клетки. Сульбактам действует как ингибитор бета-лактамаз, восстанавливая активность цефоперазона в отношении штаммов, производящих бета-лактамазу.

Фармакокинетика

Средняя концентрация в сыворотке крови через 30 мин после внутривенного введения 1 г цефоперазона составляет 114 мкг/мл. Средняя концентрация в сыворотке крови через 15 мин после введения 500 мг и 1000 мг сульбактама составляет 21 – 40 мкг/мл и 48 – 88 мкг/мл соответственно. Средние значения максимальных концентраций цефоперазона и сульбактама после введения 2 г цефоперазона/сульбактама (1 г цефоперазона, 1 г сульбактама) внутривенно в течение 5 мин составляют соответственно 130,2 мкг/мл и 236,8 мкг/мл. Это свидетельствует о большем объеме распределения сульбактама ($V_d=18 - 27,6$ л) по сравнению с распределением цефоперазона ($V_d = 10,2 - 11,3$ л).

Связывание с белками плазмы крови цефоперазона составляет 82-93%, сульбактама – 38%.

Значительного количества метаболитов цефоперазона в моче не обнаружено. Средние периоды полувыведения в сыворотке крови цефоперазона и сульбактама составляют примерно 2 часа и 1 час. Цефоперазон выводится основным образом с желчью. Около 75-85% выводится с мочой в течение первых 8 часов после введения.

Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения в сыворотке крови продлен, а время выведения с мочой увеличено.

Показания

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

Противопоказания

Аллергия на пенициллин, сульбактам, цефоперазон или любой цефалоспорин; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина составляет 30 мл/мин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Аминогликозиды. Смешивание препарата с аминогликозидами в одном шприце приводит к взаимной инаktivации; если эти группы антибактериальных агентов следует применять в один период времени, то вводить их нужно в разные места с интервалом в 1 час. Препарат повышает риск развития нефротоксичности аминогликозидов, фуросемида.

Бактериостатические препараты (хлорамфеникол, эритромицин, сульфаниламиды, тетрациклины) снижают активность препарата.

Пробенецид уменьшает канальцевую секрецию сульбактама; результатом этого является увеличение их плазматической концентрации и период полувыведения препаратов и повышение риска интоксикации. Усиливает риск кровотечения при применении вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Комбинированная терапия. Ввиду широкого спектра антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона большинство инфекций можно адекватно лечить этим антибиотиком, применяя его как монотерапию. Однако при определенных показаниях сульбактам/цефоперазон можно применять вместе с другими антибиотиками. Если при этом назначают аминогликозиды, необходимо контролировать функции почек на протяжении всего курса терапии (см. раздел «Несовместимость»).

Алкоголь. При употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после лечения цефоперазоном отмечали такие реакции как покраснение лица, повышенная потливость, головная боль, тахикардия. Аналогичные реакции наблюдались при применении других цефалоспоринов. Пациентам не следует употреблять алкогольные напитки при применении препарата. При необходимости проведения искусственного питания (перорального или парентерального) растворы, содержащие этанол, использовать не следует.

Взаимодействие с веществами, используемыми при лабораторных анализах. Ложноположительная реакция на глюкозу в моче может быть обнаружена при применении раствора Бенедикта или Фелинга.

Особенности применения

Гиперчувствительность. Сообщалось о развитии тяжелых, а иногда и летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших бета-лактамами или цефалоспориновыми антибиотиками. Возникновение таких реакций чаще наблюдается у пациентов с реакциями гиперчувствительности ко многим аллергенам в анамнезе. При развитии аллергических реакций следует немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Тяжелые анафилактические реакции требуют немедленного применения эпинефрина. По показаниям возможно применение оксигенотерапии, внутривенное введение стероидных препаратов, обеспечение проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

Применение при нарушениях функции печени. Цефоперазон в значительной степени выделяется с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови обычно удлиняется, а выведение с мочой усиливается. Даже

при тяжелых нарушениях функции печени в желчи обнаруживаются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полувыведения увеличивается только в 2 – 4 раза. Корректировка дозы может быть необходима в случае тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или в случае нарушений функции почек, связанных с любым из таких состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек следует контролировать концентрацию цефоперазона в сыворотке крови и при необходимости корректировать дозировку. В таких случаях доза цефоперазона не должна превышать 2 г/сут.

Общие оговорки. Как и при применении других антибиотиков лечение цефоперазоном у некоторых пациентов может приводить к развитию дефицита витамина К. Механизм этого явления, вероятно, связан с угнетением кишечной микрофлоры, что в норме синтезирует этот витамин. Таким образом, группа риска включает пациентов с ограниченным питанием, мальабсорбцией (например, при муковисцидозе) и пациентов, длительно находящихся на парентеральном (внутривенном) питании. У таких пациентов, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, следует постоянно контролировать протромбиновое время (международное нормализованное соотношение) как в начале, так и в конце применения препарата. В указанных случаях при наличии показаний следует назначать экзогенный витамин К. Как и при применении других антибиотиков длительное лечение препаратом может привести к усиленному росту нечувствительной микрофлоры. В течение лечения следует тщательно наблюдать состояние пациентов. Как и при применении других сильнодействующих системных средств, целесообразно периодически контролировать функции систем органов, включая функции почек, печени и кроветворной системы. Это особенно важно для новорожденных, в частности, недоношенных, а также младенцев в целом.

О возникновении диареи, связанной с *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая сульбактам натрия/цефоперазон натрия. Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной диареи до летального колита. Лечение антибактериальными средствами ингибирует нормальную флору толстой кишки, что приводит к усиленному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, способствующие развитию CDAD. Гипертоксин, продуцируемый штаммами *C. difficile*, приводит к повышенной заболеваемости и летальности, поскольку эти микроорганизмы могут быть рефрактерными к антимикробной терапии, что может потребовать проведения

коллектомии. Вероятность CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собрать анамнез пациента, поскольку о появлении CDAD сообщалось через 2 месяца после назначения антибактериальных средств.

При возникновении суперинфекции следует назначить соответствующее лечение.

Применение при нарушениях функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек разной степени при применении препарата общий клиренс сульбактама тесно коррелирует с определенным клиренсом креатинина. У пациентов с нефункционирующими почками отмечается существенное увеличение периода полувыведения сульбактама. Гемодиализ оказывает существенное влияние на период полувыведения, общий клиренс и объем распределения сульбактама. Никаких изменений в фармакокинетике цефоперазона у больных с почечной недостаточностью не обнаружено. Цефоперазон не замещает билирубин в местах связывания с белками плазмы крови.

Это лекарственное средство содержит натрий – препарат может быть неприемлем для применения пациентам, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и работать с другой техникой маловероятно.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Сульбактам и цефоперазон проникают через плацентарный барьер. Однако всесторонние и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились. Препарат можно применять в период беременности только тогда, когда ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода, а также в случае необходимости.

Период кормления грудью. В грудное молоко проникает только небольшая часть введенной дозы сульбактама и цефоперазона. Хотя обе составляющие препарата проникают в незначительное количество в грудное молоко, следует с осторожностью назначать препарат женщинам, кормящим грудью. На период лечения следует прекращать кормление грудью.

Способ применения и дозы

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на переносимость.

Применение взрослым. Стандартная доза для взрослых составляет от 2 до 4 г в сутки (т.е. от 1 до 2 г цефоперазона в сутки) внутривенно или внутримышечно в равных дозах каждые 12 часов.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточную дозу можно повысить до 8 г (т.е. доза цефоперазона – 4 г), которую вводят внутривенно в равных дозах каждые 12 часов. Рекомендуемая максимальная суточная дозировка сульбактама составляет 4 г (8 г препарата).

Применение при нарушениях функции печени

Корректировка дозы может быть необходима в случае тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или в случае нарушений функции почек, связанных с любым из таких состояний. У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек следует контролировать концентрацию цефоперазона в сыворотке крови и при необходимости корректировать дозировку. В таких случаях доза цефоперазона не должна превышать 2 г/сут.

Применение при нарушениях функции почек

Режим дозирования следует корректировать для пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) с целью компенсации пониженного клиренса сульбактама. Пациентам с клиренсом креатинина 15 – 30 мл/мин следует назначать сульбактам в максимальной дозе 1 г, которую вводят каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама – 2 г), а пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин следует назначать 500 мг, которую вводят каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама – 1 г). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного назначения цефоперазона.

Фармакокинетический профиль сульбактама существенно меняется при проведении гемодиализа.

Срок полувыведения цефоперазона из сыворотки крови при гемодиализе несколько уменьшается. Следовательно, режим дозирования следует установить в соответствии с периодом диализа.

Применение пациентам пожилого возраста (см. раздел Фармакокинетика).

Применение детей

Стандартная доза препарата для детей составляет от 40 до 80 мг/кг/сут (т.е. 20–40 мг/кг/сут цефоперазона), распределенная на 2–4 уровня дозы.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточную дозу можно повысить до 160 мг/кг (80 мг/кг/сут цефоперазона), разделенную на 2–4 уровня дозы.

Применение новорожденным. Новорожденным на 1-й неделе жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза сульбактама для детей не должна превышать 80 мг/кг/сутки (160 мг/кг/сутки препарата). Если необходимо доза цефоперазона, превышающая 80 мг/кг/сут, дополнительную дозу цефоперазона следует назначать отдельно.

Внутривенное применение. Для капельной инфузии содержимое одного флакона следует растворить в соответствующем количестве 5% раствора глюкозы в воде, 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или стерильной воды для инъекций, а затем развести до 20 мл тем же раствором с последующим введением в течение 15 – 60 мин.

Препарат совместим с водой для инъекций, 5% раствором глюкозы, 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы в 0,225% растворе натрия хлорида и 5% глюкозой в 0,9% растворе натрия хлорида в концентрациях от 1 цефоперазона и 10 мг сульбактама на 1 мл и до 125 мг цефоперазона и 125 мг сульбактама на 1 мл.

Лактатный раствор Рингера является приемлемым растворителем для внутривенной инфузии, но не для первичного разведения (см. раздел «Несовместимость»).

Для внутривенной инъекции содержимое флакона разводить, как описано выше, и вводить в течение не менее 3 минут.

Внутримышечное применение. 2% раствор гидрохлорида лидокаина является приемлемым растворителем для приготовления раствора для внутримышечного введения, но не для первичного разведения (см. раздел «Несовместимость»). При использовании лидокаина в качестве растворителя следует сделать кожную пробу на переносимость и учесть информацию по безопасности лидокаина.

Дети

Препарат применяют для детей. Однако всесторонних исследований применения препарата недоношенным младенцам или новорожденным не проводилось. Поэтому перед началом лечения недоношенных новорожденных или младенцев

следует тщательно оценить потенциальную пользу и возможный риск терапии.

У новорожденных с билирубиновой энцефалопатией цефоперазон не замещает билирубин в местах связывания с белками плазмы крови.

Передозировка

Информация острой интоксикации цефоперазоном натрия и сульбактамом натрия у человека ограничена. Ожидается, что передозировка препарата может вызвать проявления, что главным образом является усилением его побочных эффектов. Следует учитывать, что высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в частности судороги. Поскольку цефоперазон и сульбактам выделяются из системы циркуляции путем гемодиализа, эта процедура может усиливать выведение препарата из организма при передозировке у пациентов с нарушением функции почек.

Побочные реакции

Инфекции и инвазии: псевдомембранозный колит, суперинфекция.

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, гипопротромбинемия, нейтропения (связана с длительным применением, обратима), тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, анафилактоидные и анафилактические реакции (включая шок).

Со стороны нервной системы: головные боли, беспокойство. Цефоперазон может существенно снижать концентрацию альбумина, при лечении новорожденных с желтухой повышается риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: васкулит, артериальная гипотензия, брадикардия/тахикардия, кардиогенный шок, останов сердца.

Со стороны пищеварительного тракта: наиболее частыми побочными эффектами препарата, как и при применении других антибиотиков, были проявления со стороны пищеварительного тракта в виде диареи, тошноты и рвоты, псевдомембранозного колита, суперинфекции, гиперестезии слизистой полости рта.

Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: макулопапулезная сыпь, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, зуд, эритема, эксфолиативный дерматит.

Как и при применении всех пенициллинов и цефалоспоринов, сообщалось о гиперчувствительности. Развитие указанных реакций вероятнее всего у пациентов с аллергией в анамнезе, в частности на пенициллины.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: гематурия.

Со стороны дыхательной системы: ларингоспазм, бронхоспазм, диспноэ, аллергический ренит.

Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения препарата: озноб, лихорадка, медикаментозная лихорадка, флебит в месте введения катетера, подергивание мышц, боль в месте инъекции.

Изменения лабораторных показателей: удлинение протромбинового времени, псевдоположительные результаты при определении содержания глюкозы в моче неферментативными методами, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы крови, снижение уровня билирубина в крови, позитив , уменьшение количества нейтрофилов

Общее состояние и нарушения, относящиеся к способу применения препарата. Иногда при внутримышечном введении препарата может возникнуть временная боль.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Несовместимость

Аминогликозиды

Растворы цефоперазона и сульбактама и аминогликозидов не следует напрямую смешивать, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Если необходима комбинированная терапия препаратом и аминогликозидами,

следует применять их последовательную раздельную капельную инфузию, используя отдельную вторичную внутривенную трубочную систему, при этом первичную внутривенную трубочную систему необходимо тщательно промыть соответствующим раствором в перерыве между инфузиями указанных препаратов. Также целесообразно, чтобы в течение суток интервалы между введениями препарата и аминокликозидов были наиболее длительными.

Раствор Рингера лактатный

Первичное разведение препарата рингера лактатным не рекомендовано, поскольку они несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разбавления, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении лактатным раствором Рингера. На первом этапе следует использовать стерильную воду для инъекций в соответствующем количестве (см. таблицу, приведенную в разделе «Способ применения и дозы»), далее первичный раствор разбавляется лактатным растворителем Рингера до концентрации сульбактама 5 мг/мл (для этого следует развести 2 мл первичного раствора в 50 мл или 4 мл первичного раствора в 100 мл раствора Рингера (лактатного)).

Лидокаин

Первичное разведение препарата 2%-ным раствором лидокаина не рекомендовано, поскольку они несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разведения, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении препарата 2% раствором лидокаина хлорида. На первом этапе следует использовать стерильную воду для инъекций в соответствующем количестве (см. таблицу, приведенную в разделе «Способ применения и дозы»), для достижения концентраций цефоперазона 250 мг/мл или выше, далее первичный раствор разбавляется 2% раствором лидокаина. получение раствора, содержащего до 125 мг цефоперазона и 125 мг сульбактама на 1 мл примерно в 0,5% растворе лидокаина хлорида.

Препарат физически несовместим с амифостином, филграстимом, лабеталолом, меперидином, никардипином, ондансетроном, перфеназином, петидином, прометазином, сарграмостином, винорелбином.

Упаковка

Порошок в стеклянных флаконах; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «АВАНТ» (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя НСПС Хэбэй Хуамин Фармасьютикал Компани Лимитед, Китай).

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03057, г. Киев, ул. Антона Цедика, 14

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).