

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

### ЦЕФОСУЛЬБАКТАМ

порошок для приготовления раствора  
для внутривенного и внутримышечного введения  
1000 мг/1000 мг



**Торговое название** Цефосульбактам.

**Международное непатентованное название** Cefoperazone/Sulbactam.

**Лекарственная форма** Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг/1000 мг.

**Описание** Белый или почти белый порошок.

**Состав на 1 флакон**

Цефоперазона - 1000 мг

Сульбактама - 1000 мг

(в виде смеси цефоперазона натрия и сульбактама натрия 1:1)

**Фармакотерапевтическая группа** Цефалоспорины III поколения. Цефоперазон, комбинации.

**Код АТХ** J01DD62.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Цефосульбактам представляет собой комбинацию цефоперазона и сульбактама в соотношении 1:1. Бактерицидная активность цефоперазона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран микроорганизмов во время их активного размножения. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (за исключением Neisseriaceae и Acinobacter), но необратимо ингибирует большинство бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам. Комбинация цефоперазона и сульбактама активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, она обладает синергизмом в отношении следующих микроорганизмов: 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 круга клинически значимых микроорганизмов. Среди них такие *грамположительные аэробы*, как 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 аэробы*: Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Providencia spp. (в т.ч. Providencia rettgeri), Serratia spp. (включая Serratia marcescens), Salmonella spp., Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa и некоторые другие: Pseudomonas spp., Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica; *анаэробы*: грамотрицательные палочки (включая Bacteroides fragilis, другие Bacteroides spp. и Fusobacterium spp.), грамположительные и грамотрицательные кокки (включая Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Veillonella spp.), грамположительные палочки (включая Clostridium spp., Eubacterium spp. и Lactobacillus spp).

**Фармакокинетика**

**Всасывание**

Через 5 мин после внутривенного введения цефоперазона/сульбактама 1000 мг/1000 мг максимальные концентрации цефоперазона и сульбактама в сыворотке составляют 236,8 и 130,2 мкг/мл соответственно.

### *Распределение*

Цефоперазон и сульбактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая кожу и мягкие ткани, брюшину, желчь, желчный пузырь, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку. У сульбактама объем распределения выше, чем у цефоперазона (18,0-27,6 л и 10,2-11,3 л соответственно). Сывороточная концентрация пропорциональна введенной дозе.

Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между цефоперазоном и сульбактамом при введении комбинации цефоперазона/сульбактама нет. При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов цефоперазона/сульбактама не отмечено.

При введении цефоперазона/сульбактама каждые 8-12 ч кумуляция не наблюдалась.

Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы.

### *Метаболизм и выведение*

Около 25% цефоперазона и 84% сульбактама выводится почками. Оставшаяся часть цефоперазона выводится в основном желчью. Период полувыведения цефоперазона составляет около 1,7 ч, сульбактама – 1 ч.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У больных с заболеваниями печени и/или обструкцией желчных путей период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется. Даже при тяжелом нарушении функции печени в желчи достигается терапевтическая концентрация цефоперазона, при этом период полувыведения увеличивается всего в 2-4 раза.

У пациентов с различной степенью нарушения функции почек, получавших цефоперазон/сульбактам, выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У больных с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное увеличение периода полувыведения (в среднем 6,9 ч и 9,7 ч в различных исследованиях). Гемодиализ вызывал значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса из организма и объема распределения сульбактама.

У пожилых людей с почечной недостаточностью и нарушениями функции печени выявлено увеличение периода полувыведения, снижение клиренса и повышение объема распределения цефоперазона и сульбактама. Фармакокинетика сульбактама коррелировала со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона – со степенью нарушения функции печени.

У детей не было выявлено существенных изменений фармакокинетических параметров цефоперазона и сульбактама по сравнению со взрослыми. Средний период полувыведения цефоперазона у детей составляет 1,44-1,88 ч, сульбактама – 0,91-1,42 ч.

### **Показания к применению**

#### *Монотерапия*

Цефосульбактам показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей (верхних и нижних): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus pyogenes* (группы А), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*;
- инфекции мочевыводящих путей (верхних и нижних): *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*;
- перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и анаэробные грамотрицательные бактерии (в том числе *Bacteroides fragilis*), *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae*;
- сепсис: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекции кожи и мягких тканей: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- воспаление органов малого таза, эндометрит, гонорея и другие половые инфекции: *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, анаэробы, включая *Bacteroides fragilis*.

#### *Комбинированная терапия*

В связи с широким спектром антимикробной активности цефоперазона и сульбактама, многие инфекции можно лечить только данным лекарственным средством. Цефоперазон/сульбактам также может быть использован одновременно с другими антибиотиками, если такая комбинированная терапия показана. В случае одновременного применения с аминогликозидами следует контролировать функцию почек в течение всего срока лечения.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к пенициллинам, сульбактаму, цефоперазону и другим цефалоспорином.

### **Меры предосторожности**

*Применение при беременности и кормлении грудью*

Цефоперазон и сульбактам проникают через плацентарный барьер. Применение Цефосульбактама при беременности и в период лактации возможно только в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. В каждом случае лекарственное средство необходимо применять только под наблюдением врача.

*Особые указания*

У больных, получавших бета-лактамы антибиотики, в т.ч. цефалоспорины, описаны случаи развития *серьезных анафилактических реакций*, которые иногда приводили к смерти. Риск развития таких реакций выше у пациентов с реакциями повышенной чувствительности в анамнезе. При возникновении аллергической реакции необходимо отменить лекарственное средство и назначить адекватную терапию.

При серьезных анафилактических реакциях необходимо неотложное введение адреналина. По показаниям назначают кислород, глюкокортикостероиды внутривенно и обеспечивают проходимость дыхательных путей, включая интубацию.

При тяжелой обструкции желчных путей, тяжелых заболеваниях печени, а также нарушениях функции почек, сочетающихся с любым из указанных состояний, может потребоваться коррекция режима дозирования лекарственного средства.

У больных с нарушениями функции печени и сопутствующими нарушениями функции почек необходимо мониторинг сывороточной концентрации цефоперазона и коррекция его дозы в случае необходимости. Если регулярное мониторинг сывороточной концентрации цефоперазона в таких случаях не проводится, то его суточная доза не должна превышать 2 г.

При лечении цефоперазоном, как и другими антибиотиками, в редких случаях развивался *дефицит витамина К*. К группе риска можно отнести пациентов, получающих неполноценное питание, пациентов с мальабсорбцией (например, при муковисцидозе) и длительно находящихся на внутривенном искусственном питании. В таких случаях, а также у больных, получающих антикоагулянты, необходимо контролировать протромбиновое время и при наличии показаний назначать витамин К.

При длительном лечении цефоперазоном/сульбактамом, как и другими антибиотиками, может наблюдаться избыточный рост нечувствительных микроорганизмов. Больных необходимо тщательно наблюдать во время лечения. Также рекомендуется периодически контролировать показатели функции внутренних органов, включая почки, печень и систему кроветворения. Это особенно важно для новорожденных, прежде всего недоношенных, и детей младшего возраста.

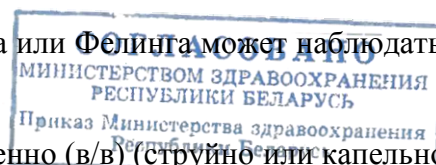
При приеме *алкоголя* во время лечения цефоперазоном/сульбактамом и в течение 5 дней после его введения отмечались реакции, характеризующиеся приливами, потливостью, головной болью и тахикардией. У пациентов, находящихся на искусственном питании, следует избегать применения этанолсодержащих растворов.

При лечении цефоперазоном/сульбактамом, как и другими антибиотиками, может возникнуть *диарея, связанная с Clostridium difficile (CDAD)*. Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной диареи до летального колита. Лечение антибактериальными средствами подавляет нормальную флору толстой кишки, что приводит к усиленному росту *C.difficile*.

*C.difficile* продуцирует токсины А и В, имеющие значение в развитии CDAD. Гипертоксин, который продуцируют штаммы *C.difficile*, вызывает рост показателей заболеваемости и смертности, поскольку эти микроорганизмы могут быть рефрактерными к антимикробной терапии, что может приводить к необходимости проведения колэктомии. CDAD должна рассматриваться у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно соби-

рать анамнез болезни, поскольку о возникновении CDAD были сообщения через 2 месяца после назначения антибактериальных средств.

В лабораторных тестах при использовании раствора Бенедикта или Фелинга может наблюдаться ложно-положительная реакция на глюкозу в моче.



### Способ применения и дозировка

Лекарственное средство вводят внутримышечно (в/м) и внутривенно (в/в) (струйно или капельно). Режим дозирования и способ введения лекарственного средства устанавливают в зависимости от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции и состояния почек больного.

Перед применением лекарственного средства следует сделать кожную пробу на переносимость.

*Применение у взрослых.* Стандартная доза Цефосульбактама для взрослых составляет от 2 до 4 г (т. е. от 1 до 2 г цефоперазона) в сутки внутривенно или внутримышечно в эквивалентно разделенных дозах каждые 12 ч.

Соотношение	Цефоперазон/Сульбактам(г)	Доза цефоперазона (г)	Доза сульбактама (г)
1:1	2-4	1-2	1-2

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза Цефосульбактама может быть повышена до 8 г (т.е. до 4 г цефоперазона) внутривенно в эквивалентно разделенных дозах каждые 12 ч. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г (8 г Цефосульбактама).

*Применение при нарушениях функции печени.* Корректировка дозы может потребоваться в случаях тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваниях печени или в случаях нарушений функции почек, связанных с любым из таких состояний. У пациентов с нарушениями функции печени и сопутствующим нарушением функции почек необходимо контролировать уровень концентрации цефоперазона в сыворотке крови и, при необходимости, корректировать дозу. В таких случаях доза цефоперазона не должна превышать 2 г в сутки.

*Применение при нарушениях функции почек.* Режим дозирования при применении Цефосульбактама следует корректировать у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) с целью компенсации сниженного клиренса сульбактама. Пациентам с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин сульбактам назначают в максимальной дозе 1 г каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама – 2 г), а пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин сульбактам назначают в максимальной дозе 500 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама – 1 г). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного отдельного назначения цефоперазона.

Фармакокинетический профиль сульбактама существенно изменяется при проведении гемодиализа. Срок полувыведения цефоперазона из сыворотки крови при гемодиализе несколько уменьшается. Таким образом, режим дозирования следует устанавливать в соответствии с периодом диализа.

*Применение у лиц пожилого возраста.* У лиц пожилого возраста выявлено увеличение периода полувыведения, снижение клиренса и повышение объема распределения цефоперазона и сульбактама. Фармакокинетика сульбактама коррелировала со степенью нарушения функции почек, а фармакокинетика цефоперазона – со степенью нарушения функции печени.

*Применение у детей.* Стандартная доза Цефосульбактама для детей составляет 40-80 мг/кг в сутки (т.е. 20-40 мг/кг цефоперазона), равномерно распределенная на 2-4 дозы.

Соотношение	Цефоперазон/Сульбактам (мг/кг/сут)	Доза цефоперазона (мг/кг/сут)	Доза сульбактама (мг/кг/сут)
1:1	40-80	20-40	20-40

*Применение у новорожденных.* Новорожденным 1-й недели жизни лекарственное средство следует вводить каждые 12 ч. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут (160 мг/кг/сут Цефосульбактама). В случае необходимости применения дозы цефоперазона, превышающей 80 мг/кг/сут, дополнительную дозу цефоперазона следует назначать отдельно.

## **Правила приготовления и введения раствора**

Для приготовления раствора для *в/в струйного введения* содержимое флакона Цефосульбактама (1000 мг/1000 мг) растворяют в 20 мл одного из следующих растворителей: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы в воде, 5 % раствор глюкозы в 0,9 % растворе натрия хлорида. Полученный раствор встряхивают до полного растворения порошка.

В/в струйное введение проводят медленно в течение 3-5 минут.

Для приготовления раствора для *в/в капельного введения* содержимое флакона Цефосульбактама (1000 мг/1000 мг) предварительно растворяют в 10 мл одного из следующих инфузионных растворов: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы в воде, 5 % раствор глюкозы в 0,9 % растворе натрия хлорида. Полученный раствор встряхивают до полного растворения порошка и переносят во флакон или контейнер с 50-100 мл оставшегося инфузионного раствора.

Для приготовления раствора для *в/в капельного введения на основе лактированного раствора Рингера* содержимое флакона Цефосульбактама (1000 мг/1000 мг) предварительно растворяют в 10 мл воды для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида. Полученный раствор встряхивают до полного растворения порошка и разводят лактированным раствором Рингера до концентрации сульбактама 5 мг/мл (10 мл полученного раствора разводят в 200 мл лактированного раствора Рингера).

*Лактированный раствор Рингера нельзя применять для начального растворения лекарственного средства ввиду несовместимости этой смеси!*

В/в капельное введение проводят в течение 15-60 мин.

Для приготовления раствора для *в/м введения* содержимое флакона Цефосульбактама (1000 мг/1000 мг) предварительно растворяют в 5 мл воды для инъекций. Полученный раствор встряхивают до полного растворения порошка, добавляют 2 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида и после перемешивания вводят глубоко в мышцу в участки тела с выраженным мышечным слоем (например, верхне-наружный квадрант ягодицы).

*Раствор лидокаина гидрохлорида нельзя применять для начального растворения лекарственного средства ввиду несовместимости этой смеси!*

*Раствор лекарственного средства, содержащий лидокаин, нельзя применять внутривенно!*

Приготовление растворов лекарственного средства должно проводиться непосредственно перед введением с соблюдением стандартных правил асептики.

*Во избежание введения дозы меньше требуемой, лекарственное средство должно быть полностью растворено. Приготовленный раствор должен быть тщательно извлечен из флакона!*

## **Побочное действие**

В целом комбинация цефоперазон/сульбактам переносится хорошо. Большинство побочных реакций имеют легкую или среднюю степень тяжести и переносятся без прекращения лечения.

*Аллергические реакции:* анафилактический шок, макулопапулезная сыпь, зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона. Риск этих реакций выше у пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе.

*Со стороны пищеварительной системы:* диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит.

*Лабораторные показатели:* преходящее повышение показателей функции печени – аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина в сыворотке крови.

*Со стороны системы кроветворения:* снижение числа нейтрофилов, обратимая нейтропения (при длительном лечении), снижение уровня гемоглобина и гематокрита, преходящая эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, гипопротромбинемия; в отдельных случаях - положительная проба Кумбса.

*Со стороны мочевыделительной системы:* гематурия.

*Местные реакции:* цефоперазон/сульбактам хорошо переносится при в/м введении. Иногда после в/м инъекции наблюдается преходящая боль, жжение в месте инъекции. При в/в введении с помощью катетера может развиваться флебит в месте инфузии.

*Прочие:* головная боль, лихорадка, озноб, васкулит.

## **Передозировка**

Информация об острой токсичности цефоперазона натрия и сульбактама натрия у человека ограничена. При передозировке можно ожидать появления нежелательных эффектов, зафиксированных при использовании цефоперазона/сульбактама. Высокая концентрация бета-лактамных анти-

биотиков в цереброспинальной жидкости может привести к неврологическим нарушениям, включая судороги.

*Лечение:* симптоматическое, эффективен гемодиализ, особенно у больных с нарушенной функцией почек.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Растворы цефоперазона/сульбактама не следует прямо смешивать с растворами аминогликозидов из-за их физической несовместимости. В случае проведения комбинированной терапии вышеуказанными лекарственными средствами, они вводятся последовательно с использованием отдельных вторичных катетеров, а первичный катетер промывается между введением доз лекарственных средств адекватным раствором; необходимо выдерживать максимально возможные интервалы между введением Цефосульбактама и аминогликозидов.

При применении цефоперазона/сульбактама с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных.

Не рекомендуется сочетать Цефосульбактам с тромболитиками.

#### **Условия хранения и срок годности**

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

#### **Упаковка**

1000 мг/1000 мг во флаконе объемом 20 мл.

По 5 флаконов в пачке или по 25 флаконов в коробке (упаковка для стационаров).

#### **Информация о производителе**

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д.2Б, 223141, г.Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com.

