ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФОБОЦИД

(CEFOBOCID)

Склад:

діюча речовина: цефоперазон;

1 флакон містить 1 г цефоперазону у вигляді цефоперазону натрієвої солі стерильної.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорини III покоління. Цефоперазон. **Код АТХ** J01D D12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефоперазон – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектра дії, призначений для парентерального застосування.

Бактерицидна дія цефоперазону зумовлена сповільненням синтезу стінки клітини бактерії. Цефобоперазон активний *in vitro* відносно великої кількості клінічно значущих мікроорганізмів. У той же час проявляється резистентність до дії багатьох β-лактамаз.

Нижче зазначені мікроорганізми, чутливі до цефоперазону.

Грампозитивні мікроорганізми

Staphylococcus aureus (штами, що продукують та не продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (раніше *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний стрептокок групи В), багато штамів *Streptococcus faecalis* (ентерокок),

інші штами β-гемолітичних стрептококів.

Грамнегативні мікроорганізми

Escherichia coli, рід *Klebsiella*, рід *Enterobacter*, рід *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* (штами, що продукують і не продукують β-лактамази), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (раніше *Proteus rettgeri*), рід *Providencia*, рід *Serratia* (включаючи *S. Marcescens*), рід *Salmonella* та *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* та деякі інші *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae* (штами, що продукують і не продукують β-лактамази), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми

Грампозитивні та грамнегативні коки (включаючи рід *Peptococcus, Peptostreptoccus* та *Velionella*); грампозитивні палички (включаючи *Clostridium*, *Eubacterium* та рід *Lactobacillus*); грамнегативні палички (включаючи рід *Fusobacterium*, багато штамів *Bacteroides fragilis* та інших представників роду *Bacteroides*).

Фармакокінетика.

У крові, жовчі та сечі досягаються високі рівні цефоперазону після одноразового введення препарату.

Нижче (таблиця 1) наведені концентрації препарату у сироватці крові дорослих здорових осіб після 15-хвилинного внутрішньовенного введення 1, 2, 3 або 4 г препарату або разового внутрішньом’язового введення 1 або 2 г препарату.

Таблиця 1

Концентрації цефоперазону у сироватці крові

Середні концентрації у сироватці крові (мкг/мл)

Доза, спосіб введення	**0***	**30 хвилин**	**1 година**	**2 години**	**4 години**	**8 годин**	**12 годин**
1 г внутрішньовенно	153	114	73	38	16	4	0,5
2 г внутрішньовенно	252	153	114	70	32	8	2
3 г внутрішньовенно	340	210	142	89	41	9	2
4 г внутрішньовенно	506	325	251	161	71	19	6
1 г внутрішньом’язово	32**	52	65	57	33	7	1
2 г внутрішньом’язово	40**	69	93	97	58	14	4

* Час, що минув після введення препарату.

** Результати, які було отримано через 15 хвилин після введення препарату.

Період напіввиведення цефоперазону із сироватки крові становить приблизно 2 години, незалежно від способу його введення.

Цефоперазон досягає терапевтичних рівнів в усіх рідинах та тканинах організму (перитонеальній, асцитичній та цереброспінальній (під час менінгіту) рідинах, сечі, жовчі та в стінці жовчного міхура, мокротинні та у легенях, піднебінних мигдалинах та слизовій оболонці синусів, передсердях, нирках, сечоводі, простаті, сім'яниках, матці та фаллопієвих трубах, кістках, крові пуповини та амніотичній рідині).

Цефоперазон виводиться з жовчю та сечею. Концентрація препарату у жовчі досягає дуже високих рівнів (як правило, через 1-3 години після введення) та перевищує аналогічні концентрації у сироватці крові в 100 разів.

Було зареєстровано такі концентрації у жовчі: від 66 мкг/мл через 30 хвилин до 6000 мкг/мл через 3 години після внутрішньовенного введення 2 г препарату пацієнтам, які не страждають на непрохідність жовчної протоки.

Через 12 годин після введення у різних дозах та різними способами концентрація цефоперазону у сечі осіб з нормальною функцією нирок досягає в середньому від 20 % до 30 %. Концентрації препарату у сечі понад 2200 мкг/мл досягаються через 15 хвилин після внутрішньовенного введення 2 г цефоперазону. Після внутрішньом'язового введення 2 г препарату максимальні концентрації у сечі становлять приблизно 1000 мкг/мл.

Повторне введення цефоперазону не призводить до кумуляції ліків у здорових добровольців. У пацієнтів із нирковою недостатністю максимальна концентрація у сироватці крові, площа під фармакокінетичною кривою, а також період напіввиведення із сироватки крові такі ж, як і у здорових добровольців.

У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення препарату із сироватки крові збільшується, але збільшується і виведення з сечею. У пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю цефоперазон може накопичуватися у сироватці крові. Але терапевтичні концентрації цефоперазону досягаються навіть при тяжких ураженнях печінки, а період напіввиведення подовжується лише у 2-4 рази.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекційних процесів, спричинених чутливими до Цефобоциду мікроорганізмами:

· інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;

· інфекції верхніх та нижніх відділів сечовивідних шляхів;

· перитоніт, холецистит, холангіт та інші інтраабдомінальні інфекції;

· септицемія;

· менінгіт;

· інфекції шкіри та м’яких тканин;

· інфекції кісток та суглобів;

· запальні захворювання органів таза, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих шляхів.

Профілактика інфекційних післяопераційних ускладнень під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефалоспоринів та до інших β-лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цефоперазон має наступні взаємодії, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів.

Нефротоксичні препарати: сумісне лікування високими дозами цефалоспоринів і нефротоксичних лікарських засобів, таких як *аміноглікозиди* або *сильнодіючі діуретики (наприклад, фуросемід)*, може негативно вплинути на функцію нирок. При потребі комбінованого лікування слід контролювати функцію нирок протягом усього курсу терапії (також див. розділ «Несумісність»).

Алкоголь (етанол): через ризик розвитку дисульфірамоподібних реакцій (припливи, пітливість, головний біль, тахікардія) пацієнтам слід уникати вживання алкоголю, алкогольвмісних препаратів протягом лікування та впродовж 5 діб після його закінчення. При штучному харчуванні (пероральному або парентеральному) розчини, що містять етанол, застосовувати не слід.

Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин), гепарин: підвищення ризику кровотеч.

Алопуринол, ампіцилін: значне збільшення частоти виникнення шкірних висипів.

Бактеріостатичні антибактеріальні препарати (наприклад, хлорамфенікол, тетрацикліни): знижують бактерицидний ефект цефоперазону.

Пробеницид: зниження канальцевої екскреції цефоперазону, що сприяє його кумуляції, тривалому підвищенню концентрації препарату в крові.

Подібно до інших антибіотиків, цефоперазон може знижувати терапевтичний ефект *вакцини проти тифу (пероральної)*.

Лабораторні тести: можливий псевдопозитивний результат при визначенні глюкози сечі при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Перед кожним новим курсом лікування цефоперазоном слід встановити наявність у пацієнта в анамнезі реакцій гіперчутливості до цефалоспоринів, пеніцилінів, інших бета-лактамних антибіотиків, до інших лікарських засобів. Існує можливість перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами і цефалоспоринами. Слід з обережністю призначати цей препарат пацієнтам з гіперчутливістю до пеніциліну. Антибіотики слід з обережністю призначати будь-якому пацієнту, в якого раніше були будь-які прояви алергії, особливо алергії на лікарські засоби.

Повідомлялося про розвиток тяжких, а інколи летальних реакцій гіперчутливості (анафілактичних реакцій) при застосуванні бета-лактамних або цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефоперазон. Реакції гіперчутливості частіше розвивалися у пацієнтів з будь-якою формою алергії в анамнезі, особливо на лікарські засоби. При виникненні алергічних реакцій слід негайно відмінити препарат та призначити відповідне лікування. При розвитку серйозних анафілактичних реакцій слід негайно вводити адреналін (епінефрин), глюкокортикоїди, підтримувати прохідність дихальних шляхів, у тому числі і за допомогою інтубації, застосовувати кисень та проводити інші невідкладні заходи.

Повідомлялося про випадки розвитку тяжких шкірних реакцій, інколи з летальним наслідком, таких як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та ексфоліативний дерматит, у пацієнтів, які отримували цефоперазон. У разі виникнення шкірної реакції терапію цефоперазоном слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Застосування при порушенні функції печінки.

Цефоперазон інтенсивно виділяється з жовчю. У пацієнтів із захворюваннями печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напіввиведення цефоперазону зазвичай подовжується, а виведення із сечею збільшується. Може стати необхідною корекція дозування. У разі порушення функції печінки та супутнього тяжкого ураження нирок добова доза препарату за відсутності регулярного контролю концентрації цефоперазону в крові не має перевищувати 2 г. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки у жовчі досягаються терапевтичні концентрації цефоперазону, а період напіввиведення зростає лише у 2-4 рази.

Загальні попередження.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, лікування цефоперазоном, особливо тривале:

· може спричинити дефіцит вітаміну К через пригнічення кишкової мікрофлори, яка в нормі синтезує даний вітамін. Повідомлялося про випадки серйозних крововиливів, включаючи випадки з летальним наслідком. Група ризику включає пацієнтів з обмеженим харчуванням, синдромом мальабсорбції (наприклад, при муковісцидозі, при фіброзі жовчного міхура), пацієнтів, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. Цим пацієнтам, а також пацієнтам, які отримували тривалу терапію антикоагулянтами перед призначенням Цефобоциду, слід регулярно контролювати протромбіновий час (або Міжнародне нормалізоване співвідношення) як на початку, так і протягом лікування. Слід здійснювати нагляд за такими пацієнтами стосовно ознак кровотечі, тромбоцитопенії та гіпопротромбінемії. У випадку розвитку тривалої кровотечі без виявлення інших причин цього явища слід припинити застосування цефоперазону. За наявності показань слід призначити екзогенний вітамін К;

· може призвести до посиленого росту резистентної мікрофлори;

· можливе пригнічення нормальної флори товстого кишечнику, посилення росту *C. difficile*. *C. difficile* продукує токсини А та В, що, у свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile* (CDAD). Тяжкість проявів може коливатися від помірної діареї до летального коліту. Штами *C. difficile* з гіперпродукуванням токсинів підвищують захворюваність та летальність, оскільки спричинені ними інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії і можуть потребувати колектомії. Можливість CDAD слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла діарея. Необхідно ретельно збирати анамнез, оскільки про виникнення CDAD повідомлялося і через 2 місяці після лікування антибактеріальними засобами. У разі вираженої та стійкої діареї слід негайно припинити застосування препарату і розпочати відповідну терапію (наприклад, з пероральним ванкоміцином). Застосування засобів, що пригнічують перистальтику, протипоказане. За відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

При вживанні алкоголю під час лікування та протягом 5 діб після лікування цефоперазоном відзначалися такі реакції як почервоніння обличчя, пітливість, головний біль, тахікардія. Тому під час застосування препарату та в наступні 5 діб після його відміни слід утримуватися від вживання спиртних напоїв.

Період напіввиведення цефоперазону з сироватки крові дещо знижується під час гемодіалізу. Вводити препарат слід після закінчення процедури діалізу.

З обережністю слід призначати пацієнтам із захворюваннями травного тракту в анамнезі, особливо з колітом.

Протягом лікування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів, періодично контролювати функції нирок, печінки та кровотворної системи. Це особливо важливо стосовно новонароджених, зокрема недоношених, а також інших немовлят.

Цефоперазон не витісняє білірубін зі зв'язку з сироватковим альбуміном.

Можливі псевдопозитивні результати при визначенні концентрації глюкози у сечі неферментними методами та при постановці реакції Кумбса.

1 г цефоперазону містить 34,4 мг натрію, що слід враховувати при призначенні його пацієнтам, які перебувають на дієті з контролем вмісту натрію.

Зберігання розчинів.

Стабільність.

Наведені нижче парентеральні розчинники та приблизні концентрації цефоперазону забезпечують стійкість розчину за умови додержання вказаних нижче значень та проміжків часу (таблиця 2). Після завершення вказаного терміну зберігання невикористаний розчин підлягає знищенню.

Таблиця 2

Стабільна кімнатна температура (15-25 °С) протягом 24 годин	***Приблизні концентрації***
Стерильна вода для ін'єкцій	300 мг/мл
5 % глюкоза для ін'єкцій	2 мг до 50 мг/мл

5 % глюкоза для ін'єкцій та розчин Рінгера лактатний для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза та 0,2 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
10 % глюкоза для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
Розчин Рінгера лактатний для ін’єкцій	2 мг/мл
0,5 % лідокаїн для ін’єкцій (врахувати інформацію щодо безпеки лідокаїну)	300 мг/мл
0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг до 300 мг/мл
Холодильник (температура 2-8 °C) протягом 5 днів	***Приблизні концентрації***
Стерильна вода для ін’єкцій	300 мг/мл
5 % глюкоза для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза та 0,2 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг до 50 мг/мл
Розчин Рінгера лактатний для ін’єкцій	2 мг/мл
0,5 % лідокаїн для ін’єкцій (врахувати інформацію щодо безпеки лідокаїну)	300 мг/мл
0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг до 300 мг/мл
Морозильна камера (температура від -20 °C до -10 °C)	***Приблизні концентрації***
протягом 3 тижнів	
5 % глюкоза для ін’єкцій	50 мг/мл
5 % глюкоза та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг/мл
5 % глюкоза та 0,2 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	2 мг/мл
протягом 5 тижнів	
0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	300 мг/мл
Стерильна вода для ін’єкцій	300 мг/мл

Готові розчини Цефобоциду зберігаються у скляних або пластмасових шприцах, скляних або гнучких пластмасових ємностях, призначених для парентеральних розчинів.

Розморожувати препарат перед застосуванням слід при кімнатній температурі. Після розморожування невикористаний розчин підлягає знищенню. Розчин не можна повторно заморожувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат слід застосовувати у період вагітності лише у випадку крайньої необхідності та після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь.

Препарат проникає в грудне молоко, тому протягом лікування слід припинити годування

груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досвід клінічного застосування цефоперазону вказує на те, що вплив препарату на здатність пацієнта керувати транспортними засобами або іншими механізмами є малоймовірним.

Спосіб застосування та дози.

За відсутності протипоказань перед початком лікування препаратом проводити внутрішньошкірну пробу на гіперчутливість до цефоперазону. При застосуванні лідокаїну в якості розчинника (при внутрішньом'язовому введенні) необхідно врахувати інформацію щодо безпеки лідокаїну та провести шкірну пробу на гіперчутливість до нього.

Застосовувати внутрішньовенно та внутрішньом'язово.

Дорослі. Звичайна добова доза становить 2-4 г/добу, розподілена на рівні частини, що вводяться кожні 12 годин. Для інфекцій з тяжким перебігом добову дозу можна збільшити до 8 г; рівні частини цієї дози вводити кожні 12 годин. При необхідності подальшого підвищення добової дози до 12-16 г її слід розподілити на 3 введення (кожні 8 годин).

Лікування препаратом можна розпочати до одержання результатів дослідження чутливості мікроорганізмів.

Дітям призначати у добовій дозі 50-200 мг/кг маси тіла залежно від тяжкості захворювання; дозу вводити у 2 прийоми (кожні 12 годин). Максимальна доза не повинна перевищувати 12 г на добу. Добові дози до 300 мг/кг маси тіла були застосовані без ускладнень для лікування дітей раннього віку та дітей з тяжкими інфекціями, включаючи бактеріальний менінгіт.

Новонародженим віком до 8 днів препарат вводити кожні 12 годин, однак при призначенні препарату слід враховувати потенційні ризики.

При *неускладненому гонококовому уретриті* рекомендується одноразове введення 500 мг препарату внутрішньом'язово.

Для *профілактики інфекційних післяопераційних ускладнень* призначати по 1-2 г препарату внутрішньовенно за 30-90 хвилин до початку операції і далі кожні 12 годин (у більшості випадків – протягом не більше 24 годин). При операціях з підвищеним ризиком інфікування (наприклад, операції у колоректальній зоні) та у випадках, коли інфікування може завдати особливо великої шкоди (наприклад, при операціях на відкритому серці або протезуванні суглобів), профілактичне застосування препарату може тривати протягом 72 годин після закінчення операції.

Комбінована терапія.

Широкий спектр дії Цефобоциду дозволяє здійснювати монотерапію більшості інфекцій. Однак при наявності показань Цефобоцид можна застосовувати в поєднанні з іншими антибіотиками. При лікуванні з аміноглікозидами рекомендується контролювати функцію нирок.

Порушення функції нирок.

Оскільки нирки не є основним шляхом виведення Цефобоциду, звичайну добову дозу (2-4 г) можна призначати без корекції. Пацієнтам, у яких швидкість клубочкової фільтрації нижча 18 мл/хв або сироватковий рівень креатиніну перевищує 3,5 мг/100 мл, добова доза не має перевищувати 4 г. Період напіввиведення цефоперазону із сироватки крові дещо знижується під час гемодіалізу. Пацієнтам, яким проводять гемодіаліз, препарат слід вводити після закінчення процедури гемодіалізу.

Порушення функції печінки.

Необхідність у корекції дози може виникнути у випадках обструкції жовчних протоків, тяжких захворювань печінки при супутньому ураженні нирок. Якщо контроль концентрації препарату у сироватці крові не проводиться, доза не повинна перевищувати 2 г на добу.

Пацієнтам з порушенням функції печінки і супутнім порушенням функції нирок слід контролювати концентрацію препарату в сироватці крові та за необхідності коригувати дозу.

За відсутності регулярного контролю концентрації цефоперазону в сироватці крові доза не повинна перевищувати 2 г на добу.

Розчини слід готувати безпосередньо перед введенням.

Приготування розчинів.

Внутрішньовенне введення

Стерильний порошок Цефобоциду необхідно спершу розвести будь-яким сумісним розчинником для внутрішньовенного введення (мінімально 2,8 мл на 1 г цефоперазону) (таблиця 3). З метою полегшення розчинення рекомендується застосовувати 5 мл розчинника на 1 г Цефобоциду. Під час розведення флакони енергійно струшувати до повного розчинення порошку; цей розчин потім слід додавати до відповідного розчинника для внутрішньовенного введення.

Таблиця 3

Розчини, рекомендовані для первинного розчинення порошку Цефобоциду

5 % глюкоза для ін’єкцій	10 % глюкоза для ін’єкцій
5 % глюкоза та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій
5 % глюкоза та 0,2 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	стерильна вода для ін'єкцій

Для *внутрішньовенного краплинного введення* отриманий відновлений розчин додатково розвести в 20-100 мл одного з сумісних стерильних розчинників для внутрішньовенного введення (таблиця 4) та вводити протягом 15-60 хвилин. Якщо у якості розчинника застосовувати стерильну воду для ін'єкцій, то у флакон її слід додавати не більше 20 мл.

Для *безперервної внутрішньовенної інфузії* кожен грам Цефобоциду розчиняти у 5 мл стерильної води для ін`єкцій; цей розчин потім слід додавати до відповідного розчинника для внутрішньовенного введення.

При *внутрішньовенному струминному введенні* максимальна разова доза Цефобоциду для дорослих становить 2 г, для дітей – 50 мг/кг маси тіла. Препарат розчиняти у сумісному розчиннику (таблиця 4) до кінцевої концентрації 100 мг/мл і вводити протягом не менше 3-5 хвилин.

Таблиця 4

Розчинники для внутрішньовенного введення

5 % глюкоза для ін’єкцій	10 % глюкоза для ін’єкцій
5 % глюкоза та розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій	розчин Рінгера лактатний
5 % глюкоза та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій	0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій

Внутрішньом’язове введення.

Для приготування розчину можна застосовувати стерильну воду для ін’єкцій. Якщо передбачається введення розчину з концентрацією, що перевищує 250 мг/мл, тоді для приготування розчину рекомендується застосовувати розчин лідокаїну, при цьому кінцева концентрація лідокаїну має бути 0,5 %. Такий розчин готують, застосовуючи стерильну воду для ін'єкцій та 2 % розчин лідокаїну.

Рекомендується двоступеневе розчинення з указаним співвідношенням компонентів (таблиця 5): спочатку додати необхідну кількість стерильної води для ін’єкцій у флакон, струшуючи його до повного розчинення порошку Цефобоциду, потім додати відповідну кількість 2 % розчину лідокаїну та змішати. Вводити глибоко у верхній зовнішній квадрант великого сідничного м’яза або у передню поверхню стегна.

Таблиця 5

	Кінцева концентрація цефоперазону	I етап Об’єм стерильної води	II етап Об’єм 2 % лідокаїну	Об’єм для введення*
Флакон 1 г	250 мг/мл	2,6 мл	0,9 мл	4 мл
	333 мг/мл	1,8 мл	0,6 мл	3 мл

* Надлишковий об’єм дозволяє повністю наповнити шприц зазначеного об’єму.

Діти.

Цефобоцид можна застосовувати для лікування дітей всіх вікових груп. Застосування препарату недоношеним, новонародженим та грудним дітям можливе, але оскільки немає достатніх даних щодо безпеки застосування препарату дітям цієї вікової групи, перед призначенням препарату слід ретельно зважити потенційну користь і можливі ризики.

У новонароджених з ядерною жовтяницею цефоперазон не витісняє білірубін із ділянок його зв'язування з білками плазми крові.

У разі застосування в якості розчинника лідокаїну необхідно враховувати інформацію щодо безпеки лідокаїну.

Передозування.

Дані щодо гострої токсичності цефоперазону натрію обмежені.

Симтоми: очікуваними проявами передозування є, передусім, посилення проявів побічних ефектів. Слід взяти до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричиняти неврологічні ефекти і судоми.

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. У випадку судомних нападів необхідна седативна терапія. Можливий гемодіаліз для прискорення елімінації препарату, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок.

Побічні реакції.

Імунна система (ці реакції частіше виникають у пацієнтів з алергією, особливо на пеніцилін): реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції (в т.ч. ларингоспазм, бронхоспазм, диспное, анафілактичний шок), анафілактоїдні реакції (включаючи шок), медикаментозна гарячка, озноб.

Шкіра та підшкірна клітковина: алергічні шкірні реакції (в т.ч. макулопапульозний висип, кропив'янка, еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона), свербіж.

Система крові та лімфатична система: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія (при тривалому застосуванні, оборотні), еозинофілія, тромбоцитопенія, кровотечі, зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, анемія, гіпопротромбінемія, подовження протромбінового часу, коагулопатія.

Травний тракт: нудота, блювання, рідкі випорожнення/діарея. Ці реакції зазвичай легкого або помірного ступеня.

Гепатобіліарна система: підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну; жовтяниця.

Серцево-судинна система: артеріальна гіпотензія, припливи, брадикардія/тахікардія, кардіогенний шок, зупинка серця.

Нервова система: гіперестезія слизової оболонки порожнини рота, неспокій, головний біль, запаморочення.

Сечовидільна система: гіперкреатинінемія, транзиторне підвищення азоту сечовини в крові, гематурія.

Ефекти, зумовлені біологічною дією: можливий розвиток суперінфекції (у т.ч. кандидомікозу, мікозу статевих органів), спричиненої резистентними мікроорганізмами, псевдомембранозний коліт.

Місцеві реакції: біль у місці внутрішньом'язової ін'єкції. При внутрішньовенній інфузії можливий розвиток флебіту у місці введення.

Інші: дефіцит вітаміну К, псевдопозитивні результати при визначенні вмісту глюкози в сечі неферментативними методами і при постановці реакції Кумбса.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчини Цефобоциду та аміноглікозидів не слід змішувати в одній ємності, оскільки між ними існує фізико-хімічна несумісність. Якщо передбачається проведення комбінованого лікування Цефобоцидом та аміноглікозидом, то це можна зробити чергуванням внутрішньовенних введень. Рекомендується вводити Цефобоцид перед аміноглікозидами. Перед введенням аміноглікозиду слід промити усю систему відповідним розчином.

Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями Цефобоциду та аміноглікозидів були по можливості максимальними.

Розчин Цефобоциду також не можна змішувати в одній ємності з іншими антибіотиками.

Упаковка.

По 1 г у флаконі. По 1 флакону; по 1 флакону в пачці; по 5 флаконів у касеті, 1 касета в пеналі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЦЕФОБОЦИД

(CEFOBOCID)

Состав:

действующее вещество: цефоперазон;

1 флакон содержит 1 г цефоперазона в виде цефоперазона натриевой соли стерильной.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Другие бета-лактамные антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефоперазон. **Код АТХ** J01D D12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цефоперазон – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия, предназначенный для парентерального применения.

Бактерицидное действие цефоперазона обусловленно замедлением синтеза стенки клетки бактерии.

Цефоперазон активен *in vitro* относительно большого количества клинически значимых микроорганизмов. В то же время отмечается резистентность к действию многих β-лактамаз.

Ниже обозначены микроорганизмы, чувствительные к цефоперазону.

Грампозитивные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (штаммы, которые продуцируют и не продуцируют пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (раньше *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический стрептококк группы В), много штаммов *Streptococcus faecalis* (энтерококк), другие штаммы β-гемолитических стрептококков.

Грамнегативные микроорганизмы

Escherichia coli, род *Klebsiella*, род *Enterobacter*, род *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* (штаммы, которые продуцируют и не продуцируют β-лактамазы), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (ранее *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (раньше *Proteus rettgeri*), род *Providencia*, род *Serratia* (включая *S. Marcescens*), род *Salmonella* и *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, которые продуцируют и не продуцируют β-лактамазы), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаэробные микроорганизмы

Грампозитивные и грамнегативные кокки (включая род *Peptococcus, Peptostreptoccus* та *Velionella*); грампозитивные палочки (включая *Clostridium*, *Eubacterium* и род *Lactobacillus*); грамнегативные палочки (включая род *Fusobacterium*, много штаммов *Bacteroides fragilis* и других представителей рода *Bacteroides*).

Фармакокинетика.

В крови, желчи и моче достигаются высокие уровни цефоперазона после однократного введения препарата.

Ниже в таблице 1 приведены концентрации препарата в сыворотке крови взрослых здоровых лиц после 15-минутного внутривенного введения 1, 2, 3 или 4 г препарата или разового внутримышечного введения 1 или 2 г препарата.

Таблица 1

Концентрации цефоперазона в сыворотке крови

Средние концентрации в сыворотке крови (мкг/мл)

Доза, способ введения	**0***	**30 минут**	**1 час**	**2 часа**	**4 часа**	**8 часов**	**12 часов**
1 г внутривенно	153	114	73	38	16	4	0,5
2 г внутривенно	252	153	114	70	32	8	2
3 г внутривенно	340	210	142	89	41	9	2
4 г внутривенно	506	325	251	161	71	19	6
1 г внутримышечно	32**	52	65	57	33	7	1
2 г внутримышечно	40**	69	93	97	58	14	4

* Время, прошедшее после введения препарата.

** Результаты, полученные через 15 минут после введения препарата.

Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови равен приблизительно 2 часам, независимо от способа его введения.

Цефоперазон достигает терапевтических уровней во всех жидкостях и тканях организма (перитонеальной, асцитической и цереброспинальной (во время менингита) жидкостях, моче, желчи и в стенке желчного пузыря, мокроте и в легких, небных миндалинах и слизистой оболочке синусов, предсердиях, почках, мочеточнике, простате, семенниках, матке и фаллопиевых трубах, костях, крови пуповины и амниотической жидкости).

Цефоперазон выводится с желчью и мочой. Концентрация препарата в желчи достигает очень высоких уровней (как правило, через 1-3 часа после введения) и превышает аналогичные концентрации в сыворотке крови в 100 раз.

Были зарегистрированы такие концентрации в желчи: от 66 мкг/мл через 30 минут до 6000 мкг/мл через 3 часа после внутривенного введения 2 г препарата пациентам, которые не страдают непроходимостью желчного протока.

Через 12 часов после введения в разных дозах и разными способами концентрация цефоперазона в моче у лиц с нормальной функцией почек достигает в среднем от 20 % до 30 %. Концентрации препарата в моче свыше 2200 мкг/мл достигаются через 15 минут после внутривенного введения 2 г цефоперазона. После внутримышечного введения 2 г препарата максимальные концентрации в моче составляют приблизительно 1000 мкг/мл.

Повторное введение цефоперазона не приводит к кумуляции препарата у здоровых добровольцев.

У пациентов с почечной недостаточностью максимальная концентрация в сыворотке крови, площадь под фармакокинетической кривой, а также период полувыведения из сыворотки крови такие же, как и у здоровых добровольцев.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения препарата из сыворотки крови увеличивается, но увеличивается и выведение с мочой. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью цефоперазон может накапливаться в сыворотке крови. Но терапевтические концентрации цефоперазона достигаются даже при тяжелых поражениях печени, а период полувыведения удлиняется лишь в 2-4 раза.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекционных процессов, вызванных чувствительными к Цефобоциду 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 таза, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей.

Профилактика инфекционных послеоперационных осложнений во время абдоминальных, гинекологических, сердечно-сосудистых и ортопедических операций.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к цефалоспоринам и к другим β-лактамным антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Цефоперазон имеет следующие взаимодействия, характерные для антибиотиков группы цефалоспоринов.

Нефротоксические препараты: совместное лечение высокими дозами цефалоспоринов и нефротоксических лекарственных средств, таких как *аминогликозиды* или *сильнодействующие диуретики (например, фуросемид)*, может негативно повлиять на функцию почек. При необходимости комбинированного лечения следует контролировать функцию почек в течение всего курса терапии (также см. раздел «Несовместимость»).

Алкоголь (этанол): из-за риска развития дисульфирамоподобных реакций (приливы, потливость, головная боль, тахикардия) пациентам следует избегать употребления алкоголя, алкогольсодержащих препаратов во время лечения и в течение 5 суток после его окончания. При искусственном питании (пероральном или парентеральном) растворы, содержащие этанол, применять не следует.

Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, антагонисты витамина К (например, варфарин), гепарин: повышение риска кровотечений.

Аллопуринол, ампициллин: значительное увеличение частоты возникновения кожных высыпаний.

Бактериостатические антибактериальные препараты (например, хлорамфеникол, тетрациклины): снижают бактерицидный эффект цефоперазона.

Пробеницид: снижение канальцевой экскреции цефоперазона, что способствует его кумуляции, длительному повышению концентрации препарата в крови.

Подобно другим антибиотикам, цефоперазон может снижать терапевтический эффект *вакцины против тифа (пероральной)*.

Лабораторные тесты: возможен псевдоположительный результат при определении глюкозы мочи при применении раствора Бенедикта или Фелинга.

Особенности применения.

Гиперчувствительность. Перед каждым новым курсом лечения цефоперазоном следует установить наличие у пациента в анамнезе реакций гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам, другим бета-лактамным антибиотикам, к другим лекарственным средствам. Существует возможность перекрестных аллергических реакций между пенициллинами и цефалоспоринами. Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с гиперчувствительностью к пенициллину. Антибиотики следует с осторожностью назначать любому пациенту, у которого ранее были какие либо проявления аллергии, особенно аллергии на лекарственные средства.

Сообщалось о развитии тяжелых, а иногда летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) при применении бета-лактамных или цефалоспориновых антибиотиков, включая цефоперазон. Реакции гиперчувствительности чаще развивались у пациентов с какой-либо формой аллергии в анамнезе, особенно на лекарственные средства. При возникновении аллергических реакций следует немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. При развитии серьезных анафилактических реакций следует немедленно вводить адреналин (эпинефрин), глюкокортикоиды, поддерживать проходимость дыхательных путей, в том

числе и с помощью интубации, применять кислород и проводить другие неотложные мероприятия.

Сообщалось о случаях развития тяжелых кожных реакций, иногда с летальным исходом, таких как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит, у пациентов, получавших цефоперазон. В случае возникновения кожной реакции терапию цефоперазоном следует прекратить и начать соответствующее лечение.

Применение при нарушении функции печени.

Цефоперазон интенсивно выделяется с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется, а выведение с мочой увеличивается. Может стать необходимой коррекция дозировки. В случае нарушения функции печени и сопутствующего тяжелого поражения почек суточная доза препарата при отсутствии регулярного контроля концентрации цефоперазона в крови не должна превышать 2 г.

Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи достигаются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полувыведения увеличивается лишь в 2-4 раза.

Общие предупреждения.

Как и при применении других антибиотиков, лечение цефоперазоном, особенно длительное:

· может вызывать дефицит витамина К из-за угнетения кишечной микрофлоры, которая в норме синтезирует данный витамин. Сообщалось о случаях серьезных кровоизлияний, включая случаи с летальным исходом. Группа риска включает пациентов с ограниченным питанием, синдромом мальабсорбции (например, при муковисцидозе, при фиброзе желчного пузыря), пациентов, которые длительное время пребывают на парентеральном (внутривенном) питании. Этим пациентам, а также пациентам, получавшим длительную терапию антикоагулянтами перед назначением Цефобоцида, следует постоянно контролировать протромбиновое время (или Международное нормализованное отношение) как в начале, так и в течение лечения. Следует осуществлять наблюдение за такими пациентами относительно признаков кровотечения, тромбоцитопении и гипопротромбинемии. В случае развития длительного кровотечения без выявления других причин этого явления следует прекратить применение цефоперазона. При наличии показаний следует назначить экзогенный витамин К;

· может привести к усиленному росту резистентной микрофлоры;

· возможно угнетение нормальной флоры толстого кишечника, усиление роста *C. difficile. C. difficile* продуцирует токсины А и В, что, в свою очередь, способствует развитию диареи, связанной с *C. difficile* (CDAD). Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной диареи до летального колита. Штаммы *C. difficile* с гиперпродукцией токсинов повышают заболеваемость и летальность, поскольку вызванные ими инфекции могут быть резистентними к антибактериальной терапии и могут требовать колектомии. Возможность CDAD должна рассматриваться у всех пациентов, у которых во время или

после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собирать анамнез, поскольку о возникновении CDAD сообщалось и через 2 месяца после лечения антибактериальными средствами. В случае выраженной и стойкой диареи следует немедленно прекратить применение препарата и начать соответствующую терапию (например, с пероральным ванкомицином). Применение средств, угнетающих перистальтику, противопоказано. При отсутствии необходимого лечения может развиться токсический мегаколон, перитонит, шок.

При употреблении алкоголя во время лечения и в течение 5 суток после лечения цефоперазоном отмечались такие реакции как покраснение лица, потливость, головная боль, тахикардия. Поэтому во время применения препарата и в последующие 5 суток после отмены следует воздерживаться от употребления спиртных напитков.

Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови несколько снижается во время гемодиализа. Вводить препарат следует после окончания процедуры диализа.

С осторожностью следует назначать пациентам с заболеваниями пищеварительного тракта в анамнезе, особенно с колитом.

Во время лечения следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов, периодически контролировать функции почек, печени и кроветворной системы. Это особенно важно в отношении новорожденных, в частности недоношенных, а также других младенцев.

Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Возможны псевдоположительные результаты при определении концентрации глюкозы в моче неферментными методами и при постановке реакции Кумбса.

1 г цефоперазона содержит 34,4 мг натрия, что следует учитывать при назначении его пациентам, находящимся на диете с контролем содержания натрия.

Хранение растворов.

Стабильность.

Приведенные ниже парентеральные растворители и приблизительные концентрации цефоперазона обеспечивают стойкость раствора при условии соблюдения указанных ниже значений и промежутков времени (таблица 2). После завершения указанного срока хранения неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Таблица 2

Стабильная комнатная температура (15-25 °С) в течение 24 часов	***Приблизительные концентрации***
Стерильная вода для инъекций	300 мг/мл
5 % глюкоза для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза для инъекций и раствор Рингера лактатный для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза и 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза и 0,2 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг до 50 мг/мл

10 % глюкоза для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
Раствор Рингера лактатный для инъекций	2 мг/мл
0,5 % лидокаин для инъекций (учитывать информацию по безопасности лидокаина)	300 мг/мл
0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг до 300 мг/мл
Холодильник (температура 2-8 °C) в течение 5 дней	***Приблизительные концентрации***
Стерильная вода для инъекций	300 мг/мл
5 % глюкоза для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза и 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
5 % глюкоза и 0,2 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг до 50 мг/мл
Раствор Рингера лактатный для инъекций	2 мг/мл
0,5 % лидокаин для инъекций (учитывать информацию по безопасности лидокаина)	300 мг/мл
0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг до 300 мг/мл
Морозильная камера (температура от -20 °C до -10 °C)	***Приблизительные концентрации***
в течение 3 недель	
5 % глюкоза для инъекций	50 мг/мл
5 % глюкоза и 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг/мл
5 % глюкоза и 0,2 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 мг/мл
в течение 5 недель	
0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	300 мг/мл
Стерильная вода для инъекций	300 мг/мл

Готовые растворы Цефобоцида хранятся в стеклянных или пластмассовых шприцах, стеклянных или гибких пластмассовых емкостях, предназначенных для парентеральных растворов.

Размораживать препарат перед применением следует при комнатной температуре. После размораживания неиспользованный раствор подлежит уничтожению. Раствор нельзя повторно замораживать.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат следует применять во время беременности лишь в случае крайней необходимости и после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Препарат проникает в грудное молоко, поэтому в течение лечения следует прекратить кормление грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими

механизмами.

Опыт клинического применения цефоперазона указывает на то, что влияние препарата на способность пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами маловероятно.

Способ применения и дозы.

При отсутствии противопоказаний перед началом лечения препаратом проводить внутрикожную пробу на гиперчувствительность к цефоперазону. При применении лидокаина в качестве растворителя (при внутримышечном введении) необходимо учесть информацию по безопасности лидокаина и провести кожную пробу на гиперчувствительность к нему.

Применять внутривенно и внутримышечно.

Взрослые. Обычная суточная доза составляет 2-4 г/сутки, распределенная на равные части, что вводятся каждые 12 часов. Для инфекций с тяжелым течением суточную дозу можно увеличить до 8 г; равные части этой дозы вводить каждые 12 часов. При необходимости дальнейшего повышения суточной дозы до 12-16 г ее следует делить на 3 введения (каждые 8 часов).

Лечение препаратом можно начать до получения результатов исследования чувствительности микроорганизмов.

Детям назначать в суточной дозе 50-200 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести заболевания; дозу вводить в 2 приема (каждые 12 часов). Максимальная доза не должна превышать 12 г в сутки. Суточные дозы до 300 мг/кг массы тела были применены без осложнений для лечения детей раннего возраста и детей с тяжелыми инфекциями, включая бактериальный менингит.

Новорожденным до 8 дней препарат вводить каждые 12 часов, однако при назначении препарата следует учитывать потенциальные риски.

При *неосложненном гонококковом уретрите* рекомендуется одноразовое введение 500 мг препарата внутримышечно.

Для *профилактики инфекционных послеоперационных осложнений* назначать по 1-2 г препарата внутривенно за 30-90 минут до начала операции и далее каждые 12 часов (в большинстве случаев – не более 24 часов). При операциях с повышенным риском инфицирования (например, операции в колоректальной зоне) и в случаях, когда инфицирование может нанести особенно большой вред (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может длиться в течение 72 часов после окончания операции.

Комбинированная терапия.

Широкий спектр действия Цефобоцида позволяет осуществлять монотерапию большинства инфекций. Однако при наличии показаний Цефобоцид можно применять

в сочетании с другими антибиотиками. При лечении с аминогликозидами рекомендуется контролировать функцию почек.

Нарушение функции почек.

Так как почки не являются основным путем выведения Цефобоцида, обычную суточную дозу (2-4 г) можно назначать без коррекции. Пациентам, у которых скорость клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин или сывороточный уровень креатинина превышает 3,5 мг/100 мл, суточная доза не должна превышать 4 г. Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови несколько снижается во время гемодиализа. Пациентам, которым проводят гемодиализ, препарат следует вводить после окончания процедуры гемодиализа.

Нарушение функции печени.

Необходимость в коррекции дозы может возникнуть в случаях обструкции желчных протоков, тяжелых заболеваний печени при сопутствующем поражении почек. Если контроль концентрации препарата в сыворотке крови не проводится, доза не должна превышать 2 г в сутки.

Пациентам с нарушением функции печени и сопутствующим нарушением функции почек следует контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови и при необходимости корректировать дозу.

При отсутствии регулярного контроля концентрации цефоперазона в сыворотке крови доза не должна превышать 2 г в сутки.

Растворы следует готовить непосредственно перед введением.

Приготовление растворов.

Внутривенное введение

Стерильный порошок Цефобоцида необходимо первоначально развести любым совместимым растворителем для внутривенного введения (минимально 2,8 мл на 1 г цефоперазона) (таблица 3). С целью облегчения растворения рекомендуется применять 5 мл растворителя на 1 г Цефобоцида. Во время разведения флаконы энергично встряхивать до полного растворения порошка; этот раствор затем следует добавлять к соответствующему растворителю для внутривенного введения.

Таблица 3

Растворы, рекомендованные для первичного растворения порошка Цефобоцида

5 % глюкоза для инъекций	10 % глюкоза для инъекций
5 % глюкоза и 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций
5 % глюкоза и 0,2 % раствор натрия хлорида для инъекций	стерильная вода для инъекций

Для *внутривенного капельного введения* полученный восстановленный раствор дополнительно развести в 20-100 мл одного из совместимых стерильных растворителей для внутривенного введения (таблица 4) и вводить в течение 15-60 минут. Если в качестве растворителя применять стерильную воду для инъекций, то во флакон ее следует добавлять не более 20 мл.

Для *непрерывной внутривенной инфузии* каждый грамм Цефобоцида растворять в 5 мл стерильной воды для инъекций; этот раствор затем следует добавлять к соответствующему растворителю для внутривенного введения.

При *внутривенном струйном введении* максимальная разовая доза Цефобоцида для взрослых составляет 2 г, для детей – 50 мг/кг массы тела. Препарат растворять в совместимом растворителе (таблица 4) до конечной концентрации 100 мг/мл и вводить в течение не менее 3-5 минут.

Таблица 4

Растворители для внутривенного введения

5 % глюкоза для инъекций	10 % глюкоза для инъекций
5 % глюкоза и раствор Рингера лактатный для инъекций	раствор Рингера лактатный
5 % глюкоза и 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций

Внутримышечное введение.

Для приготовления раствора можно применять стерильную воду для инъекций. Если предполагается введение раствора с концентрацией, превышающей 250 мг/мл, тогда для приготовления раствора рекомендуется использовать раствор лидокаина, при этом конечная концентрация лидокаина должна быть 0,5 %. Такой раствор готовят, используя стерильную воду для инъекций и 2 % раствор лидокаина.

Рекомендуется двухступенчатое растворение с указанным соотношением компонентов (таблица 5): сначала добавить необходимое количество стерильной воды для инъекций во флакон, взбалтывая его до полного растворения порошка Цефобоцида, затем добавить соответствующее количество 2 % раствора лидокаина и смешать. Вводить глубоко в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы или в переднюю поверхность бедра.

Таблица 5

	Конечная концентрация цефоперазона	I этап Объем стерильной воды	II этап Объем 2 % лидокаина	Объем для введения*
Флакон 1 г	250 мг/мл	2,6 мл	0,9 мл	4 мл
	333 мг/мл	1,8 мл	0,6 мл	3 мл

* Избыточный объем позволяет полностью наполнить шприц указанного объема.

Дети.

Цефобоцид можно применять для лечения детей всех возрастных групп. Применение препарата недоношенным, новорожденным и грудным детям возможно, но поскольку нет достаточных данных о безопасности применения препарата детям этой возрастной группы, перед назначением препарата следует тщательно взвесить потенциальную пользу и возможные риски.

У новорожденных с ядерной желтухой цефоперазон не вытесняет билирубин из участков его связывания с белками плазмы крови.

В случае применения в качестве растворителя лидокаина необходимо учитывать информацию по безопасности лидокаина.

Передозировка.

Данные касательно острой токсичности цефоперазона натрия ограничены.

Симптомы: ожидаемыми проявлениями передозировки есть, прежде всего, усиление проявлений побочных эффектов. Следует принять во внимание, что высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические эффекты и судороги.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая и поддерживающая терапия. В случае судорожных припадков необходима седативная терапия. Возможен гемодиализ для ускорения элиминации препарата, особенно пациентам с нарушением функции почек.

Побочные реакции.

Иммунная система (эти реакции чаще возникают у пациентов с аллергией, особенно на пенициллин): реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции (в т.ч. ларингоспазм, бронхоспазм, диспноэ, анафилактический шок), анафилактоидные реакции (включая шок), медикаментозная лихорадка, озноб.

Кожа и подкожная клетчатка: аллергические кожные реакции (в т.ч. макулопапулезная сыпь, крапивница, эритема, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона), зуд.

Система крови и лимфатическая система: лейкопения, лимфопения, нейтропения (при длительном применении, обратимые), эозинофилия, тромбоцитопения, кровотечения, снижение уровня гемоглобина, гематокрита, анемия, гипопротромбинемия, удлинение протромбинового времени, коагулопатия.

Пищеварительный тракт: тошнота, рвота, жидкие испражнения/диарея. Эти реакции обычно легкой или умеренной степени.

Гепатобилиарная система: повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина; желтуха.

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипотензия, приливы, брадикардия/тахикардия, кардиогенный шок, остановка сердца.

Нервная система: гиперестезия слизистой оболочки полости рта, беспокойство, головная боль, головокружение.

Мочевыделительная система: гиперкреатининемия, транзиторное повышение азота мочевины в крови, гематурия.

Эффекты, обусловленные биологическим действием: возможно развитие суперинфекции (в т.ч. кандидамикоза, микоза половых органов), вызванной резистентными микроорганизмами, псевдомембранозный колит.

Местные реакции: боль в месте внутримышечной инъекции. При внутривенной инфузии возможно развитие флебита в месте введения.

Другие: дефицит витамина К, псевдоположительные результаты при определении содержания глюкозы в моче неферментативными методами и при постановке реакции Кумбса.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Растворы Цефобоцида и аминогликозидов не следует смешивать в одной емкости, поскольку между ними существует физико-химическая несовместимость. Если предполагается проведение комбинированного лечения Цефобоцидом и аминогликозидом, то это можно сделать чередованием внутривенных введений. Рекомендуется вводить Цефобоцид перед аминогликозидами. Перед введением аминогликозида нужно промыть всю систему соответствующим раствором.

Также целесообразно, чтобы в течение суток интервалы между введениями Цефобоцида и аминогликозидов были по возможности максимальными.

Раствор Цефобоцида также нельзя смешивать в одной емкости с другими антибиотиками.

Упаковка.

По 1 г во флаконе. По 1 флакону; по 1 флакону в пачке; по 5 флаконов в кассете, 1 кассета в пенале.

Категория отпуска. по рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.