«УТВЕРЖДЕНО»
ГУП «Государственный центо экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
«14» 10 2022г. № 22

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЦЕФДОЛ

Торговое название препарата: Цефдол
Действующие вещества (МНН): цефтриаксон и сульбактам
Лекарственная форма: порошок для приготовления инъекционного раствора
Состав:
1 флакон содержит:
активные вещества: цефтриаксон натриевая соль (в пересчете на цефтриаксон) – 1 г;
сульбактама натриевая соль (в пересчете на сульбактам) – 0,5 г.
Описание: Порошок белого или почти белого цвета. Очень гигроскопичен.
Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик (гр. цефалоспоринов).
Код АТХ: J01DD63

Фармакологические свойства
Антибактериальным компонентом является цефтриаксон - полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. Сульбактам предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами и демонстрирует выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспоринами. Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, чувствительные микроорганизмы становятся более восприимчивыми к действию сульбактама/цефоперазона, чем к действию одного цефоперазона.
Комбинация сульбактама и цефоперазона активна против таких микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, виды *Bacteroides, Acinetabacter calcoaceticus, Enterobacter aerogens, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.*
Сульбактам/цефоперазон проявляет *in vitro* активность в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов.
Грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae (преимущественно Diplococcus pneumoniae), Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы В), большинство других видов бета-гемолитических стрептококков, многих видов *Streptococcus faecalis.*
Грамотрицательные микроорганизмы: Escherichia coli, виды Klebsiella, виды Enterobacter, виды Citrobacter, Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii (преимущественно Proteus morganii), Providencia rettgeri (преимущественно Proteus rettgeri), виды Providencia, виды Serratia (включая S. marcescens), виды Salmonella и Shigella, Pseudomonas aeruginosa, некоторые виды Pseudomonas, Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica.

Анаэробные микроорганизмы: грамотрицательные бациллы *(включая Bacteroides fragilis, другие виды Bacteroides и виды Fusobacterium); грамположительные и грамотрицательные кокки (включая виды Peptococcus, Peptostreptococcus и Veillonella); грамположительные бациллы (включая виды Clostridium, Eubacterium и Lactobacillus).*

Фармакокинетика

Cmax цефтриаксона после однократного в/м введения в дозе 1 г составляет приблизительно 81 мг/л, и достигается через 2-3 ч после введения, Cmax сульбактама составляет 6.24 мг/л, и достигается приблизительно через 1 ч после введения.

AUC для цефтриаксона после в/м введения такая же, как после в/в введения эквивалентной дозы, что указывает на 100% биодоступность после в/м введения. Vd цефтриаксона составляет 7-12 л, сульбактама - 18-27.6 л. Цефтриаксон и сульбактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая асцитическую жидкость, спинномозговую жидкость (у пациентов с воспалением мозговых оболочек), мочу, слюну, миндалины, кожу, фаллопиевы трубы, яичники, матку, лёгкие, кости, желчь, желчный пузырь, аппендикс. Проникает через плацентарный барьер.

Связывание с белками плазмы: цефтриаксон - на 70-90%, сульбактам - на 38%. Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры.

T1/2 сульбактама составляет в среднем около 1 ч, цефтриаксона - около 8 ч. Плазменный клиренс цефтриаксона - 10-20 мл/мин, почечный клиренс - 5-12 мл/мин.

Примерно 84% дозы сульбактама и 50-60% дозы цефтриаксона выводятся почками в неизмененном виде, остальная часть цефтриаксона экскретируетея с желчью через кишечник.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов данной комбинации не отмечено. При введении кумуляция не наблюдалась.

Проникновение в спинномозговую жидкость: у новорожденных и у детей при воспалении мозговой оболочки цефтриаксон проникает в ликвор, при этом в случае бактериального менингита в среднем 17% от концентрации цефтриаксона в плазме диффундирует в спинномозговую жидкость, что примерно в 4 раза больше, чем при асептическом менингите. Через 24 ч после в/в введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела концентрации в спинномозговой жидкости превышают 1.4 мг/л. У взрослых больных менингитом через 2-24 ч после введения дозы 50 мг/кг массы тела концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Показания к применению

В виде монотерапии для лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами: инфекции дыхательных путей (верхних и нижних отделов); интраабдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, холангит и др.); инфекции мочевыводящих путей (верхних и нижних отделов); септицемия; менингит; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции костей и суставов; воспалительные заболевания малого таза, эндометриты, гонорея и другие инфекции половых органов.

При определенных показаниях цефаперазон+сульбактам может применяться в составе комбинированной терапии совместно с другими антибиотиками.

Способ применения и дозы

Применяют парентерально: в/м или в/в. Дозу, метод, схему применения и продолжительность терапии устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и возраста.

Для взрослых и детей старше 12 лет стандартная доза составляет 1-2 г цефтриаксона (0.5-1 г сульбактама) 1 раз/сут или разделенная на 2 введения (каждые 12 ч).
В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличить до 4 г. Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.
Для детей в возрасте до 12 лет устанавливают дозу и схему применения в зависимости от показаний и массы тела.
Применение при беременности и кормлении грудью
Применение при беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (цефтриаксон и сульбактам проникают через плацентарный барьер).
При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.
Применение при нарушениях функции печени
С осторожностью следует применять у пациентов с выраженными нарушениями функции печени. Нет необходимости корректировать дозу, если функция почек остается нормальной.
При сочетании почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу.
Применение при нарушениях функции почек
С осторожностью следует применять у пациентов с выраженными нарушениями функции почек. Нет необходимости корректировать дозу, если функция печени остается нормальной.
При сочетании почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу.
Применение у детей
Противопоказано применение при гипербилирубинемии или желтухе у доношенных новорожденных; у недоношенных новорожденных, не достигших "предполагаемого" возраста 41 недели (с учетом срока внутриутробного развития и возраста); у доношенных новорожденных, которым показано в/в введение кальцийсодержащих растворов.
Применение у пожилых пациентов
У пациентов пожилого возраста применяют данную комбинацию в обычных дозах для взрослых, без поправок на возраст.

Побочные действия
Аллергические реакции: жар или озноб, анафилактические или анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм), сыпь, зуд, аллергический дерматит, крапивница, отеки, экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, аллергический пневмонит, сывороточная болезнь.
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, вертиго.
Со стороны пищеварительной системы: абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, диспепсия, вздутие живота, стоматит, глоссит, панкреатит, псевдомембранозный колит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: холелитиаз, "сладж-феномен" желчного пузыря, желтуха.
Со стороны системы кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая), лейкопения, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, гранулоцитопения, базофилия, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени, агранулоцитоз.
Со стороны мочевыделительной системы: микозы половых органов, олигурия, вагинит, нефролитиаз.
Местные реакции: при в/в введении - флебит, болезненность, уплотнение по ходу вены; при

в/м введении - болезненность, ощущение тепла, стянутости или уплотнение в месте введения.
Со стороны лабораторных показателей: повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, наличие осадка в моче, глюкозурия, гематурия.

Прочие: повышенное потоотделение, "приливы" крови, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, образование преципитатов в легких.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к сульбактаму и цефтриаксону, а также к другим цефалоспоринам, пенициллинам, бета-лактамным антибиотикам; гипербилирубинемия или желтуха у доношенных новорожденных; недоношенные новорожденные, не достигшие "предполагаемого" возраста 41 недели (с учетом срока внутриутробного развития и возраста); доношенные новорожденные, которым показано в/в введение кальцийсодержащих растворов; ацидоз, гипоальбуминемия у доношенных новорожденных.
С осторожностью
При язвенном колите, при нарушениях функции печени и почек, при энтерите и колите, связанных с применением антибактериальных препаратов.

Лекарственные взаимодействия
Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона/сульбактама.
Антагонизм с хлорамфениколом *in vitro*.
При одновременном применении больших доз цефтриаксона и "петлевых" диуретиков (например, фуросемид), нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что цефтриаксон увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет.
Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.
Цефтриаксон и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных Pseudomonas aeruginosa.
Цефтриаксон снижает эффективность пероральных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать дополнительные негормональные контрацептивные средства.
Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешении данной комбинации и кальций содержаших растворов при использовании одного венозного доступа.
Комбинацию цефтриаксон+сульбактам не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными препаратами.
Комбинацию цефтриаксон+сульбактам фармацевтически несовместима с растворами, содержащими ионы кальция (в т.ч. раствор Хартмана и Рингера) - возможно образование преципитатов; с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Особые указания
У пациентов, получавших бета-лактамные антибиотики, такие как цефалоспорины, описаны случаи развития серьезных реакций повышенной чувствительности. При их возникновении необходимо отменить средство и назначить адекватную терапию.
При одновременном применении аминогликозидов необходимо контролировать функцию почек.
При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять, только ферментным методом).
При применении цефтриаксона (как и других антибиотиков) возможно развитие суперинфекции, что требует его отмены и назначения соответствующего лечения. Цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Как и при применении других цефалоспоринов, возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в т.ч. со смертельным исходом. В случае возникновения анемии терапию цефтриаксоном необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Учитывая профиль нежелательных реакций, в период лечения комбинацией цефтриаксон+сульбактам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

При передозировке возможно усиление проявлений побочных реакций. Высокие концентрации препарата в спинномозговой жидкости могут вызвать неврологические реакции, в частности, судороги, что характерно для бета-лактамных антибиотиков. Цефоперазон и сульбактам выводятся путем гемодиализа, поэтому данная процедура может усилить элиминацию препарата из организма.

Форма выпуска

По 1,5 г препарата во флаконах. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25^0С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«Caremax Formulations»
Plot No. 56 & 61, Industrial Area, Phase III, Sansarpur Terrace, Distt. Kangra (H.P.)-176501, Индия.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

СП ООО «NOVA PHARM»
Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Нодира, 92-а.
Тел.: 71 240 62 26.