«ОДОБРЕНО»
ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
«09» 04 2021 г. №8

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
Никазон-С

Торговое название препарата: Никазон-С
Действующее вещество (МНН): цефоперазон и сульбактам.
Лекарственная форма: порошок для приготовления инъекционного раствора.
Состав:
1 флакон содержит:
цефоперазона натриевая соль (в пересчете на цефоперазон) – 1 г;
сульбактама натриевая соль (в пересчете на сульбактам) – 0,5 г.
цефоперазона натриевая соль (в пересчете на цефоперазон) – 1 г;
сульбактама натриевая соль (в пересчете на сульбактам) – 1.0 г.
Описание: Порошок белого или почти белого цвета. Очень гигроскопичен.
Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик (гр. цефалоспоринов).
Код АТХ: J01DD62
Фармакологические свойства
Антибактериальным компонентом является цефоперазон – цефалоспорин третьего поколения, который оказывает бактериоцидное действие, путем угнетения синтеза бактериальной стенки. Сульбактам не имеет реальной антибактериальной активности, кроме действия на *Neisseriaceae и Acinetobacter,* однако, он является ингибитором бета-лактамаз – ферментов, которые продуцируются микроорганизмами, резистентными к бета-лактамным антибиотикам.
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

При введении препарата приблизительно 84% дозы сульбактама и 25% дозы цефоперазона выводится почками. Большая часть дозы цефоперазона выводится с желчью. После введения сульбактама/цефоперазона средний $T_{1/2}$ сульбактама составляет 1 час, а цефоперазона – 1,7 часа. Концентрации в плазме пропорциональны введенной дозе.

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после введения 2 г сульбактама/цефоперазона внутривенно на протяжении 5 минут составляют соответственно 130,2 и 236,8 мкг/мл. Это свидетельствует о большем объеме распределения сульбактама (Vα=18,0-27,6Л) по сравнению с распределением цефоперазона (Vα = 10,2-11,3Л).

И сульбактам, и цефоперазон подлежат интенсивному распределению в тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фалопиевые трубы, яичники, матку и другие.

У детей средний $T_{1/2}$ сульбактама находится в пределах от 0,91 до 1,42 часа, а цефоперазона – от 1,44 до 1,88 часа.

Данные относительно какого-либо фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефоперазоном при их совместном применении в форме комплексного препарата отсутствуют.

После многократного введения не выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике компонентов сульбактама/цефоперазона и какой-либо их кумуляции при применении каждые 8-12 часов.

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

Препарат предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента повышенной чувствительности, сделав кожную пробу.

Применение у взрослых. Рекомендованная суточная доза препарата составляет 2-4 г. Препарат следует вводить каждые 12 часов в равномерно распределенной дозе. При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата может быть увеличена до 8 г.

Применение при нарушении функции печени. Коррекция дозы может быть необходима в случаях тяжелой обструкционной желтухи и тяжелых заболеваний печени или когда обе эти патологии сопровождаются нарушением функции почек. У пациентов с нарушениями функции печени и сопутствующими нарушениями функции почек необходим контроль концентрации цефоперазона в плазме и, при необходимости, соответствующая коррекция дозы. В случае отсутствия тщательного контроля концентрации препарата в плазме доза цефоперазона не должна превышать 2 г в сутки.

Применение при нарушениях функции почек. При применении препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин необходима коррекция дозы препарата с целью компенсации сниженного клиренса сульбактама. При клиренсе креатинина 15-30 мл/мин

максимальная разовая доза сульбактама составляет 1 г каждые 12 часов; при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин – 500 мг каждые 12 часов. Поэтому при тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного назначения препаратов цефоперазона.
При применении гемодиализа необходима коррекция режима дозирования препарата.
Применение у детей. Рекомендованная суточная доза препарата составляет 40-80 мг/кг массы тела. Препарат следует вводить каждые 6-12 часов в равномерно распределенных дозах. При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата может быть увеличена до 160 мг/кг и распределена на 2-4 равные дозы.
Младенцам 1-й недели жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза для младенцев не должна превышать 80 мг/кг.
Внутривенное применение. Для капельной инфузии содержимое 1 флакона (1,0 г) следует растворить в 6-7 мл 5% раствора глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций, а потом перед применением тем же растворителем развести до 20 мл. Препарат вводят инфузионно на протяжении 15-30 минут.
Препарат совместим с водой для инъекций, 5% раствором глюкозы, в 0,9% раствором натрия хлорида в концентрациях от 10 мг/мл цефоперазона и 10 мг/мл сульбактама до 250 мг/мл цефоперазона и 250 мг/мл сульбактама.
Раствор Рингера лактата является подходящим для разведения при внутривенной инфузии, но не для первичного разведения.
Для внутривенной инъекции содержимое флакона следует растворить как описано выше и вводить на протяжении как минимум 3 минут.
Внутримышечное применение. Раствор лидокаина является подходящим для разведения при внутримышечном применении, но не для первичного растворения.

Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит.
Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, подергивания мышц.
Аллергические реакции: макулопапуллезная сыпь, крапивница, зуд, лихорадка, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок.
Со стороны системы кроветворения: обратимая нейтропения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, случаи эозинофилии, тромбоцитопении и гипопротромбинемии.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: гипотензия, васкулит.
Со стороны мочевыделительной системы: гематурия.
Лабораторные показатели: повышение показателей функциональных печеночных тестов АсАТ, АлАТ, уровня щелочной фосфатазы и билирубина.
Местные реакции: боль в месте инъекции, флебит в месте инфузии (при введении через внутривенный катетер).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата и/или пенициллинам, цефалоспоринам.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение препарата и спиртсодержащих препаратов или одновременное применение алкоголя во время или на протяжении 5 дней после окончания лечения может привести к эффектам, подобным действию дисульфирама (тетурам): спазм в животе, тошнота, рвота, головная боль, сердцебиение, одышка, покраснение лица. Эти эффекты отмечаются на протяжении 15-30 минут после употребления алкоголя и проходят самостоятельно через несколько часов. Это связано с присутствием N-метилтиотетразоловой боковой цепи в структуре молекулы цефоперазона, которая угнетает активность фермента ацетальдегиддегидрогеназы, что
приводит к накоплению в крови ацетальдегида, который вызывает описанные побочные эффекты.
Одновременное применение с антикоагулянтами (производными кумарина или индандиона), гепарином или какими-либо тромболитиками повышает риск кровотечения.

При применении препарата возможны псевдоположительные результаты при определении содержания глюкозы в моче неферментативными методами и при постановке реакции Кумбса.
В случае применения препарата в составе комбинированной терапии с аминогликозидами, необходимо контролировать функции почек на протяжении всего курса терапии.

Особые указания

У некоторых больных лечение препаратом, как и другими цефалоспоринами, может привести к развитию реакции гиперчувствительности, в т.ч. фатальных анафилактических реакций. Возникновение таких реакций, наиболее вероятно, у лиц с известной гиперчувствительностью ко многим аллергенам в анамнезе. При развитии аллергических реакций необходимо немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Тяжелые анафилактические реакции требуют немедленного применения неотложной терапии, в частности, введения адреналина. По показаниям возможно применение оксигенотерапии, внутривенное введение кортикостероидов, обеспечение проходимости дыхательных путей, включая интубацию.
У некоторых больных лечение цефоперазоном, как и другими антибиотиками, может привести к дефициту в организме витамина К, что связано, вероятно, с угнетением микрофлоры кишечника, синтезирующей этот витамин.
Длительное применение препарата может привести к усилению роста устойчивых микроорганизмов, поэтому необходим тщательный контроль за состоянием больного. Следует быть готовым к периодическим проявлениям нарушений деятельности почек, печени и кроветворной системы. Это особенно важно в отношении новорожденных, в частности, недоношенных, а также других младенцев.
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 тяжелыми нарушениями функции почек отмечается существенное увеличение $T_{1/2}$ сульбактама. Гемодиализ существенно влияет на $T_{1/2}$, общий клиренс и объем распределения сульбактама. Каких-либо изменений в фармакокинетике цефоперазона у больных с почечной недостаточностью не выявлено.
Применение при нарушении функции печени. Цефоперазон, в значительной мере, выделяется с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей $T_{1/2}$ цефоперазона в плазме удлиняется, а выделение с мочой увеличивается. Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи определяются терапевтические концентрации цефоперазона, а $T_{1/2}$ в плазме увеличивается в 2-4 раза.
В случаях тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или при наличии сопутствующих нарушений функции почек может быть необходима коррекция дозы.
Применение в пожилом и старческом возрасте. При применении как сульбактама, так и цефоперазона, наблюдается удлинение $T_{1/2}$, снижение общего клиренса и увеличение объема распределения. Фармакокинетика сульбактама прямо коррелирует с уровнем функции почек, а фармакокинетика цефоперазона коррелирует с нарушениями функций печени.
Применение для лечения детей. Фармакокинетика компонентов препарата в педиатрической популяции не имеет существенных отличий по сравнению со взрослыми.
Цефаперазон+сульбактама эффективно применяется у младенцев. Однако, всесторонних исследований применения комбинации цефоперазон/сульбактам у недоношенных младенцев или новорожденных не проводилось. Поэтому перед началом лечения недоношенных младенцев или новорожденных следует тщательно оценить потенциальную пользу и возможный риск терапии.
Применение в период беременности или кормления грудью.
Сульбактам и цефоперазон проникают через плацентарный барьер. Поэтому во время беременности следует принимать только в том случае, когда ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Сульбактам и цефоперазон в незначительном количестве выделяются с грудным молоком, поэтому при применении в период лактации следует решить вопрос о прекращении кормления грудью.
Препарат следует с особой осторожностью применять в детском возрасте до 2 лет.
Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами.
На данный момент сообщений нет.
Несовместимость
Растворы препарата и аминогликозидов не следует непосредственно смешивать, поскольку между ними существует фармацевтическая несовместимость. Если комбинированная терапия препарата и аминогликозидами необходима, следует применить их последовательную раздельную капельную инфузию с применением отдельной вторичной внутривенной трубочной системы; при этом первичная внутривенная трубочная система должна быть тщательно промыта соответствующим раствором в перерыве между инфузиями указанных препаратов. Также целесообразно, чтобы на протяжении суток интервалы между введениями препарата и аминогликозидов были по возможности как можно более длительными.
Первичное разведение раствором Рингера лактата не рекомендовано, поскольку эта смесь несовместима. Однако, применение двухэтапного процесса разведения позволяет избежать несовместимости: сначала используют стерильную воду для инъекций, потом полученный раствор разводят раствором Рингера лактата до концентрации сульбактама 5 мг/мл (2 мл первичного раствора разводят в 50 мл раствора Рингера лактата или 4 мл первичного раствора в 100 мл раствора Рингера лактата).
Первичное разведение 2% раствором лидокаина не рекомендовано, поскольку эта смесь несовместима. Однако, применение двухэтапного процесса разведения позволяет избежать несовместимости: сначала используют стерильную воду для инъекций, потом полученный раствор разводят 2% раствором лидокаина (для получения раствора, который содержит до 250 мг/мл цефоперазона и 250 мг/мл сульбактама приблизительно в 0,5% растворе лидокаина гидрохлорида).
Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и не использовать после истечения срока годности.
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 1,0 г препарата во флаконах. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуры не выше 25^0C.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года.
Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель:
«Jackson laboratories » PVT.LTD
22-24 Majitha Road Bye Pass, Amritsar-143001, 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.