«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 НОВАЗОН

Торговое название препарата: Новазон
Действующие вещества (МНН): цефоперазон и сульбактам
Лекарственная форма: порошок для приготовления инъекционного раствора
Состав:
1 флакон (1,5 г) содержит:
активные вещества: цефоперазона натриевая соль (в пересчете на цефоперазон) **–** 1 г;
сульбактама натриевая соль (в пересчете на сульбактам) **–** 0,5 г.
1 флакон (2,0 г) содержит:
активные вещества: 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).

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 медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25^0C.
Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не использовать 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.