ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СУЛЬЦЕФ

(SULCEF)

Склад:

діючі речовини: сульбактам і цефоперазон;

1 флакон містить цефоперазон натрію у перерахунку на цефоперазон 1 г та сульбактам натрію у перерахунку на сульбактам 1 г;

допоміжні речовини: відсутні.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики.

Цефалоспорини третього покоління. Код АТХ J01D D62.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сульцеф є комбінацією сульбактаму натрію/цефоперазону натрію. Сульбактам натрію є похідним основного пеніцилінового ядра. Він є необоротним інгібітором бета-лактамази та застосовується тільки парентерально. За хімічною структурою це сульфон натрію пеніцилінату. Містить 92 мг натрію (4 мЕкв) на 1 грам. Сульбактам – дуже легко розчинний у воді кристалічний порошок майже білого кольору. Молекулярна маса становить 255,22.

Цефоперазон натрію – це напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектра дії, що застосовується тільки парентерально. Містить 34 мг натрію (1,5 мЕкв) на 1 грам. Цефоперазон – це легкорозчинний у воді кристалічний порошок білого кольору. Молекулярна маса становить 667,65.

Антибактеріальним компонентом сульбактаму/цефоперазону є цефоперазон – цефалоспорин III покоління, що впливає на чутливі мікроорганізми у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани. Сульбактам не має вираженої антибактеріальної активності, за винятком активності проти *Neisseriaceae*та *Acinetobacter*. Однак біохімічні дослідження на безклітинних бактеріальних системах показали, що сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Потенціал сульбактаму щодо запобігання деструкції пеніцилінів та цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами підтверджений у ході досліджень резистентних штамів на цілісних мікроорганізмах, в яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами та цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими пеніцилінзв'язуючими білками, чутливі штами стають вразливішими до дії препарату Сульцефу, ніж до дії одного цефоперазону.

Комбінація сульбактаму та цефоперазону є активною проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, спостерігається синергізм дії (зниження мінімальних концентрацій комбінації, що пригнічують мікроорганізми приблизно в 4 рази порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо) проти різних мікроорганізмів, з найбільш вираженою дією проти наступих мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae,* видів *Bacteroides,* видів *Staphylococcus, Acinetabacter calcoaceticus, Enterobacter aerogens, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.*

Сульцеф проявляє активність *in vitro* щодо широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів:

Грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus (штами, що продукують або не продукують пеніциліназу); *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pneumoniae* (попередня назва *Diplococcus pneumoniae*); *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний стрептокок групи А); *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний стрептокок групи В); більшість інших штамів бета-гемолітичних стрептококів; багато штамів *Streptococcus faecalis* (ентерококи).

Грамнегативні мікроорганізми:

Escherichia coli; види *Klebsiella;* види *Enterobacter;* види *Citrobacter; Haemophilus influenzae*;

Proteus mirabilis; *Proteus vulgaris*; *Morganella morganii (*попередня назва *Proteus morganii); Providencia rettgeri (*попередня назва *Proteus rettgeri);* види *Providencia;* види *Serratia (включаючи S. marcescens);* види *Salmonella* та *Shigella; Pseudomonas aeruginosa* та деякі види *Pseudomonas;*

Acinetobacter calcoaceticus; Neisseria gonorrhoeae; Neisseria meningitidis; Bordetella pertussis;

Yersinia enterocolitica.

Анаеробні мікроорганізми:

грамнегативні бацили (включаючи *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* та види *Fusobacterium)*; грампозитивні та грамнегативні коки (включаючи види *Peptococcus, Peptostreptococcus* та *Veillonella*); грампозитивні бацили (включаючи види *Clostridium, Eubacterium* та*Lactobacillus*).

Для препарату Сульцеф встановлені нижчезазначені діапазони ефективних концентрацій:

Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) (мкг/мл, як концентрації цефоперазону):

Чутливі	≤ 16
Проміжні	17-63
Резистентні	≥ 64

Розміри диска зони чутливості (мм, Кірбі-Бауер)

Чутливі	≥ 21
Проміжні	16-20
Резистентні	≤15

Для визначення МІК слід застосовувати серійні розведення сульбактаму/цефоперазону за допомогою методу розведення агару або бульйону. Рекомендоване застосування тесту чутливості диска, що містить 30 мкг сульбактаму та 75 мкг цефоперазону. Лабораторна відповідь «чутливий» означає, що на мікроорганізм-збудник інфекції, ймовірно, буде ефективно впливати терапія препаратом Сульцеф, а відповідь «резистентний» означає, що такий ефективний вплив є малоймовірним. Відповідь «проміжний» означає, що мікроорганізм може бути чутливим до препарату Сульцеф при застосуванні останнього у вищих дозах, або інфекція розвинулась у тих тканинах чи рідинах організму, де очікується досягнення високих концентрацій антибіотика.

Рекомендовані величини діапазону якості для чутливих до сульбактаму/цефоперазону

30 мкг/75 мкг дисків:

Контрольний штам	Розмір зони (мм)

Види *Acinetobacter*ATCC 43498	26-32
*Pseudomonas aeruginosae*ATCC 27853	22-28
Escherichia coli ATCC 25922	27-33
Staphylococcus aureus ATCC 25923	23-30

Фармакокінетика.

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму та цефоперазону після разового внутрішньовенного введення протягом 5 хвилин 2 г (у співвідношенні 1:1) препарату Сульцеф (1 г сульбактаму 1 г цефоперазону) у здорових добровольців становили 130 та 236,8 мкг/мл відповідно. Це свідчить про більший об’єм розподілу сульбактаму (Vd = 18,0-27,6 л) порівняно з розподілом цефоперазону (Vd = 10,2-11,3 л).

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму та цефоперазону після разового внутрішньовенного введення протягом 15 хв 4,5 г (у співвідношенні 1: 2) препарату Сульцеф (1,5 г сульбактаму 3 г цефоперазону) у здорових добровольців становили 88,3 мкг/мл та 416,1 мкг/мл відповідно.

Максимальні концентрації сульбактаму та цефоперазону у сироватці крові після першого внутрішньом’язового введення 1,5 г препарату Сульцеф (0,5 г сульбактаму 1 г цефоперазону) у здорових добровольців становила 11 мкг/мл та 45,3 мкг/мл, та 29,9 мкг/мл і 58,4 мкг/мл відповідно після введення сьомої дози при застосуванні препарату кожні 12 годин.

Приблизно 84 % дози сульбактаму та 25 % дози цефоперазону, отриманих при введенні препарату сульбактам/цефоперазон, виводиться нирками. Більшість дози цефоперазону, що залишилась, виводиться з жовчю. Після введення сульбактаму/цефоперазону середній період напіврозпаду сульбактаму становить 1 годину, а цефоперазону – 1,7 години. Концентрації у плазмі крові пропорційні введеній дозі. Ці дані відповідають раніше опублікованим результатам фармакокінетичного дослідження цих компонентів при їх окремому застосуванні.

Після внутрішньом’язового введення 1,5 г препарату Сульцеф (0,5 г сульбактаму і 1 г цефоперазону) максимальні концентрації сульбактаму і цефоперазону у плазмі крові досягалися у період часу від 15 хвилин до 2 годин після введення препарату. Середні значення максимальних концентрацій становили 19,0 і 64,2 мкг/мл для сульбактаму та цефоперазону відповідно.

Після багаторазового введення препарату не повідомлялося про будь-які суттєві зміни у фармакокінетиці компонентів препарату Сульцеф та не спостерігалася будь-яка їх кумуляція при застосуванні через кожні 8-12 годин.

Застосування при порушеннях функції печінки.

Див. розділ «Особливості застосування».

Застосування при порушеннях функції нирок.

У пацієнтів з порушенням функції нирок різного ступеня тяжкості, яким вводили цефоперазон/сульбактам, загальний кліренс сульбактаму в організмі високо корелював з визначеним кліренсом креатиніну. У пацієнтів з нефункціонуючою ниркою середній термін напіввиведення сульбактаму був значно довшим (у середньому 6,9 і 9,7 години за даними різних досліджень). Застосування гемодіалізу значно змінює термін напіввиведення, загальний кліренс організму та об'єм розподілу сульбактаму. Не спостерігалося значущих відмінностей у фармакокінетиці цефоперазону у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Застосування у пацієнтів літнього віку.

Фармакокінетика цефоперазону/сульбактаму вивчалася у пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок та порушенням функції печінки. Обидва компоненти препарату, сульбактам і цефоперазон виявили довший термін напіввиведення, нижчий кліренс та більший об'єм розподілу порівняно з відповідними показниками у добровольців. Фармакокінетичні дані для сульбактаму добре співвідносяться зі ступенем порушення функції нирок, тоді як дані для цефоперазону добре співвідносяться зі ступенем порушення функції печінки.

Застосування дітям.

Дослідження, що проводили з участю дітей, продемонстрували відсутність будь-яких істотних змін у фармакокінетиці цефоперазону/сульбактаму порівняно з даними для дорослих пацієнтів. У дітей середній період напіврозпаду сульбактаму коливався від 0,91 до 1,42 години, а цефоперазону – від 1,44 до 1,88 години.

Сульбактам та цефоперазон добре розподіляються у тканинах та рідинах організму, включаючи жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, фалопієві труби, яєчники, матку.

Немає доказів будь-якої фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефоперазоном при їх сумісному застосуванні у формі препарату Сульцеф.

Цефоперазон не заміщає білірубін у місцях зв'язування з протеїнами плазми крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат застосовувати для лікування таких інфекцій, спричинених чутливими штамами мікроорганізмів:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;

- менінгіт;
- інфекції шкіри і м’яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Протипоказання.

Сульцеф протипоказаний пацієнтам з відомою алергією на пеніциліни, сульбактам, цефоперазон або будь-який цефалоспорин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінована терапія. Зважаючи на широкий спектр антибактеріальної активності сульбактаму/цефоперазону, для адекватного лікування більшості інфекцій можна застосовувати Сульцеф як монотерапію. Однак при певних показаннях сульбактам/цефоперазон можна застосовувати разом з іншими антибіотиками. При одночасному застосовуванні аміноглікозидів необхідно контролювати функції нирок протягом усього курсу терапії (також див. розділ «Несумісність»).

Алкоголь. При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після застосування цефоперазону відзначали такі реакції як почервоніння обличчя, пітливість, головний біль, тахікардія. Аналогічні реакції спостерігались і при застосуванні інших цефалоспоринів. Пацієнтам слід бути обережними при вживанні алкогольних напоїв під час застосування препарату Сульцеф. При використанні штучного харчування (перорального або парентального) не слід використовувати розчини, що містять етанол.

Взаємодія з речовинами, що використовуються при лабораторних аналізах. При застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга може виникнути хибно-позитивна реакція на глюкозу в сечі.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Повідомлялося про розвиток тяжких, а інколи і летальних реакцій гіперчутливості (анафілактичних реакцій) у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамними або цефалоспориновими антибіотиками, включаючи цефоперазон/сульбактам. Розвиток таких реакцій частіше спостерігається в осіб з реакціями гіперчутливості до багатьох алергенів в анамнезі. При розвитку алергічних реакцій застосування препарату слід припинити та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування адреналіну. За призначенням слід провести оксигенотерапію, застосувати внутрішньовенно кортикостероїдівстероїдні препарати, забезпечити прохідність дихальних шляхів, включаючи інтубацію.

Застосування при порушеннях функції печінки. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із захворюваннями печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напіввиведення цефоперазону із сироватки крові, як правило, подовжується, а виведення із сечею посилюється. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки в жовчі спостерігаються терапевтичні концентрації цефоперазону і тільки період напіввиведення збільшується у 2-4 рази.

Коригування дози може бути необхідним у разі тяжкої обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких захворювань печінки або у разі порушень функції нирок, що пов’язані з будь-яким із таких станів.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки та супутнім порушенням функції нирок потрібно контролювати концентрацію цефоперазону у сироватці крові та у разі необхідності коригувати дозування. У таких випадках без ретельного контролю концентрацій у сироватці крові доза цефоперазону не повинна перевищувати 2 г/добу.

Загальні попередження. Повідомлялося про випадки серйозних кровотеч, включаючи випадки з летальним наслідком, при застосуванні цефоперазону/сульбактаму. Як і при застосуванні інших антибіотиків, лікування цефоперазоном/сульбактамом у деяких пацієнтів може призводити до розвитку дефіциту вітаміну К. Механізм цього явища, ймовірно, пов’язаний із пригніченням кишкової мікрофлори, що в нормі синтезує даний вітамін. Таким чином, група ризику включає пацієнтів з обмеженим харчуванням, мальабсорбцією (наприклад при муковісцидозі) та пацієнтів, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. У таких пацієнтів, а також у пацієнтів, які застосовують антикоагулянти, слід контролювати протромбіновий час (або Міжнародне нормалізоване співвідношення) та при наявності показань призначати прийом екзогенного вітаміну К. Слід здійснювати нагляд за такими пацієнтами щодо ознак кровотечі, тромбоцитопенії та гіпопротромбінемії. У випадку розвитку тривалої кровотечі без виявлення інших причин цього явища, слід припинити застосування препарату.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале застосування препарату Сульцеф може призвести до посиленого росту нечутливої мікрофлори. Протягом лікування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Як і при застосуванні інших сильнодіючих системних засобів, рекомендовано періодично контролювати наявність проявів порушень функцій систем органів, включаючи порушення функції нирок, печінки та кровотворної системи, особливо у недоношених новонароджених та інших немовлят.

Про виникнення діареї, пов’язанної з *Clostridium difficile*, повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи сульбактам натрію/цефоперазон натрію. Тяжкість проявів може бути від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних препаратів впливає на нормальну флору кишечнику та призводить до підвищеного росту *C. difficile*.

*C. difficile*продукує токсини А і В, що, в свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов’язаної з *Clostridium difficile*. Штами *C. difficile*, що продукують токсини, можуть підвищувати захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції є резистентними до антибактеріальної терапії та можуть потребувати колектомії. Важливо розглядати можливість цього діагнозу у пацієнтів із діареєю, що є наслідком антибактеріальної терапії. Необхідний ретельний аналіз

анамнезу, оскільки про розвиток діареї, пов’язаної з *Clostridium difficile*повідомлялося після двох місяців після завершення антибактеріальної терапії.

Лікарський засіб містить натрій: препарат може бути непридатний для застосування пацієнтам, яким необхідно обмежити вживання натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Вивчення впливу препарату на репродуктивну функцію, що проводилися на щурах у дозах, що у 10 разів перевищували дозу для людини, не виявили доказів погіршення фертильності, а також тератогенного впливу. Сульбактам і цефоперазон проникають крізь плацентарний бар’єр, але всебічних та добре контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили. Зважаючи на те, що дослідження впливу препарату на репродуктивну функцію у тварин не завжди передбачають реакцію людини, Сульцеф можна застосовувати у період вагітності лише у разі крайньої необхідності.

Період годування груддю. У грудне молоко проникає тільки невелика частина введеної дози сульбактаму та цефоперазону. Сульцеф слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю, незважаючи на те, що обидві складові препарату проникають у грудне молоко у незначній кількості.

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

Клінічний досвід застосування сульбактаму/цефоперазону дає підстави вважати, що вплив препарату на здатність пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами малоймовірний.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. Звичайна доза препарату Сульцеф для дорослих становить 2-4 г на добу (тобто від 1 г до 2 г цефоперазону на добу), внутрішньовенно або внутрішньом’язово в еквівалентно розділених дозах кожні 12 годин.

Співвідношення	Сульбактам/ цефоперазон (г)	Доза сульбактаму (г)	Доза цефоперазону (г)
1:1	2,0-4,0	1,0-2,0	1,0-2,0

При тяжких або рефрактерних інфекціях добову дозу препарату Сульцеф можна підвищити до 8 г при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто доза цефоперазону – 4 г) внутрішньовенно у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. У пацієнтів, які отримують сульбактам і цефоперазон у співвідношенні 1:1, може виникати потреба додаткового окремого введення цефоперазону. У цьому випадку його слід вводити кожні 12 годин рівними дозами. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму

становить 4 г (8 г препарату Сульцеф).

Діти. Звичайна доза препарату Сульцеф для дітей становить від 40 до 80 мг/кг/добу (тобто 20-40 мг/кг маси тіла/добу цефоперазону). Препарат слід вводити кожні 6-12 годин рівномірно розподіленими дозами.

Співвідношення	Сульбактам/цефоперазон (мг/кг маси тіла/добу)	Доза сульбактаму (мг/кг маси тіла/добу)	Доза цефоперазону (мг/кг маси тіла/добу)
1:1	40-80	20-40	20-40

При тяжких або рефрактерних інфекціях добову дозу можна підвищити до 160 мг/кг при співвідношенні сульбактаму і цефоперазону 1:1 (тобто доза цефоперазону – 160 мг/кг/добу), рівномірно розділивши її на 2-4 дози.

Новонароджені. Новонародженим 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин. Максимальна добова доза сульбактаму для дітей не повинна перевищувати 80 мг/кг/добу (160 мг/кг/добу препарату Сульцеф). У випадку, якщо необхідна доза цефоперазону, що перевищує 80 мг/кг/добу, додаткову дозу цефоперазону слід застосовувати окремо.

Сульцеф ефективно застосовують дітям, однак всебічних досліджень застосування препарату недоношеним або доношеним новонародженим не проводилося. Тому перед початком лікування недоношеним або доношених новонароджених слід ретельно оцінити потенційну користь та ризик від застосування препарату.

У новонароджених із білірубіновою енцефалопатією цефоперазон не заміщує білірубін у місцях зв’язування з протеїнами плазми.

Порушення функції печінки. Див. розділ «Особливості застосування».

Порушення функції нирок. Режим дозування при застосуванні препарату Сульцеф слід коригувати для пацієнтів зі значним зниженням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) з метою компенсації зниженого кліренсу сульбактаму. Пацієнтам із кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 1 г, яку слід вводити кожні 12 годин (максимальна добова доза сульбактаму – 2 г), а пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 500 мг, яку вводити кожні 12 год (максимальна добова доза сульбактаму – 1 г). При тяжких інфекціях може виникнути необхідність додаткового застосування цефоперазону окремо.

Фармакокінетичний профіль сульбактаму суттєво змінюється при проведенні гемодіалізу.

Термін напіввиведення цефоперазону із сироватки крові при гемодіалізі дещо зменшується. Отже, режим дозування слід встановити відповідно до періоду діалізу.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Фармакокінетика».

Внутрішньовенне застосування.

Для краплинної інфузії вміст кожного флакона препарату Сульцеф слід розчинити у відповідній кількості 5 % розчину глюкози у воді, 0,9 % розчину натрію хлориду для ін’єкцій або стерильної води для ін’єкцій, а потім перед застосуванням розвести до 20 мл тим самим розчином з подальшим введенням протягом 15-60 хвилин.

Для внутрішньовенної ін’єкції вміст флакона розводити, як описано вище, та вводити протягом щонайменше 3 хвилин.

Розчин Рінгера лактату є прийнятим розчинником для проведення внутрішньовенної інфузії, але не для первинного розведення (див. розділ «Несумісність»).

Внутрішньом’язове застосування.

2 % розчин лідокаїну гідрохлориду є прийнятним розчинником для приготування розчину для внутрішньом’язового введення, але не для первинного розведення (див. розділ «Несумісність»).

Відновлення.

Загальна доза (г)	Еквівалентна доза сульбактам цефоперазон (г)	Об’єм розчинника	Максимальна кінцева концентрація (мг/мл)
2	1 1	6,7	125 125

Сульцеф є сумісним з водою для ін’єкцій, 5 % розчином глюкози, 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози в 0,225 % розчині натрію хлориду та 5 % глюкозою у 0,9 % розчині натрію хлориду в концентраціях до 125 мг цефоперазону та 125 мг сульбактаму на 1 мл.

Розчин Рінгера лактату. Для відновлення слід використовувати стерилну воду для ін’єкцій (див. розділ «Несумісність»). Необхідним є двоетапне розведення з використанням води для ін’єкцій (див. таблицю вище); потім отриманий розчин розводити розчином Рінгера лактату для отримання концентрації сульбактаму 5 мг/мл (до 2 мл або 4 мл початково розбавленого розчину додають 50 мл або 100 мл розчину Рінгера лактату відповідно).

Лідокаїн. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін’єкцій (див. розділ «Несумісність»). Для проведення внутрішньом’язової ін’єкції розведення лікарського засобу проводять у два етапи. Спочатку готують первинний розчин у стерильній воді для ін’єкцій (див. таблицю) з подальшим додаванням 2 % розчину лідокаїну. Приблизна концентрація лідокаїну у вторинному розчині – 0,5 %.

Відновлення та введення вмісту флакону слід проводити у відповідних асептичних умовах. Відновлений розчин повинен бути прозорим, не забарвленим без видимих твердих частинок. Будь-який невикористаний продукт або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Препарат застосовувати дітям. Однак всебічних досліджень щодо застосування препарату недоношеним немовлятам або новонародженим не проводили. Тому перед початком лікування недоношених немовлят або новонароджених слід ретельно оцінити потенційну користь та можливий ризик терапії. Цефоперазон не витісняє білірубін зі зв'язку з білками плазми крові.

Передозування.

Інформації щодо гострої інтоксикації людей цефоперазоном натрію та сульбактамом натрію недостатньо. Очікується, що передозування препарату може спричиняти прояви, що, головним чином є посиленням його побічних ефектів. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричиняти неврологічні реакції, зокрема судоми. Оскільки цефоперазон та сульбактам виділяються із циркуляції шляхом гемодіалізу, ця процедура може посилювати виведення препарату з організму у разі передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні реакції.

Сульцеф загалом добре переноситься. Більшість побічних ефектів легкі або помірні за тяжкістю та добре переносяться протягом лікування.

Повідомлялося про нижченаведені побічні реакції, що спостерігалися під час прийому сульбактама/цефоперазону. Частота побічних реакцій зазначена як: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією).

Усі нижчезазначені побічні реакції наведено згідно класів систем органів MedRA у порядку клінічної важливості.

Класи систем органів	***Частота***	***Побічні реакції***
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Нейтропенія[†], лейкопенія[†], пряма позитивна проба Кумбса[†], зниження рівня гемоглобіну[†], зниження рівня гематокриту[†], тромбоцитопенія[†]
	Часто	Коагулопатія*, еозинофілія†
	Частота невідома	Гіпопротромбінемія
З боку імунної системи	Частота невідома	Анафілактичний шок[§], анафілактична реакція*[§], анафілактоїдна реакція[§], включаючи шок*, гіперчутливість*[§]
З боку нервової системи	Нечасто	Головний біль
З боку судинної системи	Частота невідома	Крововилив (включаючи летальний наслідок), васкуліт*, артеріальна гіпотензія*
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, нудота, блювання
	Частота невідома	Псевдомембранозний коліт*

З боку гепатобіліарної системи	Дуже часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази[†], підвищення рівня аспартатамінотрансферази[†], підвищення рівня лужної фосфатази крові[†]
	Часто	Підвищення рівня білірубіну в крові†
	Частота невідома	Жовтяниця*
З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Свербіж, кропив’янка
	Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз*[§], ексфоліативний дерматит*[§], синдром Стівенса – Джонсона, макулопапульозні висипання
З боку нирок та сечовидільної системи	Частота невідома	Гематурія*
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Нечасто	Флебіт у місці введення, біль у місці ін’єкції, пірексія, озноб

Частота побічних реакцій відповідно до класифікації Ради міжнародних науково-медичних організацій CIOMS III: дуже часто: ≥ 1/10 (≥ 10 %), часто: ≥ 1/100 – < 1/10 (≥ 1 % – < 10 %), нечасто: ≥ 1/1000 – < 1/100 (≥ 0,1 % – < 1 %), частота невідома: неможливо оцінити частоту за наявною інформацією.

* Побічні реакції, про які повідомлялося у постмаркетинговий період.

[†] У розрахунки частоти побічних реакцій стосовно відхилень лабораторних показників від норми були включені всі доступні лабораторні значення, включаючи показники пацієнтів із порушеннями на початковому рівні. Такий консервативний підхід був взятий за основу через те, що початкова інформація не дає змогу диференціювати підгрупи пацієнтів із порушеннями на початковому рівні, які мали значущі зміни у лабораторних показниках, що були пов’язані із лікуванням, та пацієнтів, які не мали таких змін.

Порушення за такими показниками, як рівень лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, гемоглобіну та гематокриту, спостерігалися тільки у ході досліджень. Підвищення та зниження рівнів не диференціювали.

[§] Надходили повідомлення про летальні наслідки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов’язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Розведені розчини придатні для застосування при зберіганні при температурі 2-8 °С.

Несумісність.

Аміноглікозиди. Розчини препарату Сульцеф та аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо необхідна комбінована терапія препаратом Сульцеф та аміноглікозидами, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію із застосуванням окремої вторинної внутрішньовенної трубкової системи, при цьому первинну внутрішньовенну трубкову систему слід ретельно промити відповідним розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями препарату Сульцеф та аміноглікозидів були по можливості максимальними.

Розчин Рінгера лактату. Первинне розведення розчином Рінгера лактату не рекомендоване, оскільки ця суміш є несумісною. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін’єкцій, дає можливість уникнути несумісності при подальшому розведенні розчином Рінгера лактату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Лідокаїн.*Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано, оскільки ця суміш є несумісною. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін’єкцій, дає можливість уникнути несумісності при подальшому розведенні 2 % розчином лідокаїну хлориду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка. Порошок у флаконах по 1 г/1 г № 1, 10, 50 та 100 у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/ Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаіл Іраклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімассол, 4101, Кіпр/

Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.