

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФОСУЛЬБІН⁰

(CEFOSULBIN⁰)

Склад:

діючі речовини: сульбактам натрію, цефоперазон натрію;

1 флакон містить сульбактаму натрію еквівалентно 0,5 г або 1 г сульбактаму, цефоперазону натрію еквівалентно 0,5 г або 1 г цефоперазону.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорини третього покоління.

Код АТХ J01D D62.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

До складу препарату входять цефоперазон (цефалоспориновий антибіотик III покоління) та сульбактам (необоротний інгібітор більшості основних β -лактамаз, які продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами). Антибактеріальним компонентом препарату є цефоперазон, який діє на чутливі мікроорганізми у стадії активного розмноження шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани. Сульбактам не має реальної антибактеріальної активності, окрім дії проти *Neisseriaceae* і *Acinetobacter*. Проте біохімічні дослідження на безклітинних бактерійних системах виявили здатність сульбактаму до необоротного пригнічення найважливіших β -лактамаз, які продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами. Потенціал сульбактаму відносно запобігання деструкції пеніцилінів і цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами підтверджений у дослідженнях на штаммах резистентних мікроорганізмів, у яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами і цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими

пеніцилінозв'язуючими білками, чутливі мікроорганізми стають більш чутливими до дії сульбактаму/цефоперазону, ніж до дії одного цефоперазону.

Комбінація сульбактаму і цефоперазону активна до всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, при застосуванні вказаної комбінації спостерігається синергізм дії її компонентів відносно таких мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Сульбактам/цефоперазон *in vitro* активний відносно широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів.

Грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (штами, що продукують або не продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (переважно *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А); *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний стрептокок групи В), більшість інших видів β-гемолітичних стрептококів; більшість штамів *Streptococcus faecalis* (ентерококи).

Грамнегативні мікроорганізми: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (переважно *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (переважно *Proteus rettgeri*), *Providencia spp.*, *Serratia spp.* (включаючи *S. marcescens*), *Salmonella spp.* і *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* і деякі види *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми: грамнегативні бацили (включаючи *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* і *Fusobacterium spp.*); грампозитивні і грамнегативні коки (включаючи *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* і *Veillonella spp.*); грампозитивні бацили (включаючи *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.* і *Lactobacillus spp.*).

Для препарату встановлені такі діапазони ефективних концентрацій (МПК, мкг/мл за концентрацією цефоперазону): чутливі - менше 16, проміжні - 17-36, резистентні - більше 64.

Встановлено такий діапазон чутливості мікроорганізмів до лікарського засобу:

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

| | |
|---------------------|-------|
| Чутливі | ≤ 16 |
| Проміжна чутливість | 17-63 |
| Резистентні | ≥ 64 |

Розміри диска зони чутливості (мм, тест Кірбі - Бауера):

| | |
|---------------------|-------|
| Чутливі | ≥ 21 |
| Проміжна чутливість | 16-20 |
| Резистентні | ≤ 15 |

Для визначення МІК можна застосовувати серійні розведення лікарського засобу Цефосульбін^а за допомогою методу розведення в агарі або бульйоні. Рекомендовано застосування тесту чутливості диска, що містить 30 мкг сульбактаму та 75 мкг цефоперазону. Лабораторна відповідь «чутливий» означає, що терапія лікарським засобом Цефосульбін^а, імовірно, буде ефективною проти мікроорганізму-збудника інфекції, а відповідь «резистентний» означає, що такий ефективний вплив є малоімовірним. Відповідь «проміжна чутливість» означає, що мікроорганізм може бути чутливим до лікарського засобу Цефосульбін^а при застосуванні останнього у вищих дозах або якщо інфекція розвинулась у тих тканинах чи рідинах організму, де досягаються високі концентрації антибіотика.

Рекомендовані ліміти контролю якості для дисків чутливості до сульбактаму/цефоперазону 30 мкг / 75 мкг:

| Контрольний штам | Розмір зони (мм) |
|--|------------------|
| Види <i>Acinetobacter</i> ATCC 43498 | 26-32 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | 22-28 |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | 27-33 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | 23-30 |

Фармакокінетика.

При введенні препарату приблизно 84 % сульбактаму і 25 % цефоперазону виводиться нирками. Більша частина цефоперазону виводиться з жовчю. Після введення сульбактаму/цефоперазону середній період напіввиведення сульбактаму становить 1 годину, а цефоперазону - 1,7 годин. Концентрації у плазмі крові пропорційні до введеної дози. Ці дані відповідають фармакокінетичним параметрам компонентів при їх роздільному вживанні.

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму і цефоперазону після введення 2 г препарату (1 г сульбактаму, 1 г цефоперазону) внутрішньовенно упродовж 5 хвилин становлять 130,2 і 236,8 мкг/мл відповідно. Це свідчить про більший об'єм розподілу сульбактаму ($V_d = 18,0-27,6$ л) порівняно з розподілом цефоперазону ($V_d = 10,2-11,3$ л). Обидва компоненти препарату інтенсивно розподіляються у тканинах і рідинах організму, включаючи жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, маткові труби, яєчники, матку. У дітей значення періоду напіввиведення сульбактаму становить від 0,91 до 1,42 години, цефоперазону - від 1,44 до 1,88 години. Дані про фармакокінетичну взаємодію між сульбактамом і цефоперазоном при їх одночасному застосуванні у формі комбінації відсутні.

Після багатократного введення не виявлено жодних істотних змін у фармакокінетиці компонентів сульбактаму/цефоперазону і будь-якій їх кумуляції при вживанні через кожних 8-12 години. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. Період напіввиведення цефоперазону з сироватки крові збільшується, а ступінь виділення з сечею зазвичай підвищується у пацієнтів із хворобами печінки та обструкцією жовчних шляхів. Навіть у випадках тяжкого порушення функції печінки кількість препарату в жовчі досягає терапевтичної концентрації в той час, як період напіввиведення препарату з плазми крові збільшується лише в 2-4 рази.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

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

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетику лікарського засобу Цефосульбін^а вивчали у пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок та порушенням функції печінки. Обидва компоненти препарату, сульбактам і цефоперазон, мали довший період напіввиведення, нижчий кліренс та більший об'єм розподілу порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. Фармакокінетичні показники сульбактаму добре корелюють зі ступенем порушення функції нирок, тоді як показники цефоперазону добре корелюють зі ступенем порушення функції печінки.

Діти.

Дослідження продемонстрували відсутність будь-яких істотних змін у фармакокінетиці цефоперазону/сульбактаму у дітей порівняно з дорослими пацієнтами. У дітей середній період напіввиведення сульбактаму коливався від 0,91 до 1,42 години, а цефоперазону – від 1,44 до 1,88 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- 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 та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин (сульбактам, цефоперазон), до бета-лактамів або до будь-яких допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглікозиди. Змішування препарату з аміноглікозидами в одному шприці призводить до взаємної інактивації; якщо ці групи антибактеріальних агентів необхідно застосувати одночасно, то вводити їх потрібно в різні місця з інтервалом в 1 годину. Препарат підвищує ризик розвитку нефротоксичності аміноглікозидів, фуросеміду.

Бактеріостатичні препарати (хлорамфенікол, еритроміцин, сульфаніламід, тетрацикліни) знижують активність препарату.

Пробенецид зменшує канальцеву секрецію сульбактаму; результатом цього є збільшення їх плазматичної концентрації і періоду напіввиведення препаратів та підвищення ризику інтоксикації. Посилює ризик кровотечі при застосуванні разом із нестероїдними протизапальними препаратами.

Алкоголь. При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після лікування цефоперазоном відзначалися 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 при застосуванні препарату. При застосуванні штучного харчування (перорального або парентального) не слід вводити розчини, що містять етанол.

Комбінована терапія. Зважаючи на широкий спектр антибактеріальної активності сульбактаму/цефоперазону, більшість інфекцій можна адекватно лікувати цим антибіотиком як монотерапією. Однак за певних показань сульбактам/цефоперазон можна застосовувати разом з іншими антибіотиками. Якщо при цьому застосовувати аміноглікозиди, необхідно контролювати функції нирок протягом усього курсу терапії (також див. розділ «Несумісність»).

Взаємодія з речовинами, що використовуються при лабораторних аналізах. Хибно-позитивна реакція на глюкозу в сечі може бути виявлена при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Повідомлялося про випадки розвитку тяжких, а інколи і летальних реакцій гіперчутливості (анафілактичних реакцій) у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамамінами або цефалоспориновими антибіотиками, включаючи сульбактам/цефоперазон. Виникнення таких реакцій більш імовірно в осіб з відомою гіперчутливістю до багатьох алергенів в анамнезі. Перед початком терапії сульбактамом/цефоперазоном слід ретельно дослідити анамнез пацієнта щодо реакцій гіперчутливості до цефалоспоринів, пеніцилінів або інших лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання»). Антибіотики слід з обережністю призначати пацієнтам, які проявляють алергію в тій чи іншій формі, особливо на лікарські засоби.

При розвитку алергічних реакцій застосування лікарського засобу слід

припинити та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування невідкладної терапії, зокрема введення адреналіну. За показаннями можливе застосування оксигенотерапії, внутрішньовенного введення кортикостероїдів, забезпечення прохідності дихальних шляхів, включаючи інтубацію.

Повідомлялось про випадки розвитку шкірних реакцій тяжкого ступеня, інколи з летальним наслідком, таких як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона та ексфоліативний дерматит, у пацієнтів, яким застосовували сульбактам/цефоперазон. У разі виникнення шкірної реакції тяжкого ступеня терапію сульбактамом/цефоперазоном слід припинити та розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Загальні застереження. Повідомляли про випадки серйозних крововиливів, включаючи випадки з летальним наслідком, при застосуванні цефоперазону/сульбактаму. Як і при застосуванні інших антибіотиків, лікування цефоперазоном у деяких пацієнтів може призводити до розвитку дефіциту вітаміну К, що спричиняло коагулопатію. Механізм цього явища, імовірно, пов'язаний із пригніченням кишкової мікрофлори, що в нормі синтезує даний вітамін. Таким чином, група ризику включає пацієнтів з обмеженим харчуванням, порушенням

всмоктування (наприклад при фіброзі жовчного міхура) та осіб, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. У таких пацієнтів треба контролювати протромбінний час (або міжнародне нормалізоване співвідношення) для виявлення ознак кровотечі, тромбоцитопенії та гіпопротромбінемії. Аналогічний контроль слід здійснювати у пацієнтів, які отримують терапію антикоагулянтами. У зазначених випадках слід призначати прийом екзогенного вітаміну К.

У випадку розвитку тривалої кровотечі без виявлення інших причин цього явища слід припинити застосування сульбактаму/цефоперазону.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале лікування препаратом може призвести до посиленого росту резистентної мікрофлори. Протягом лікування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Як і при застосуванні інших сильнодіючих системних засобів,

при тривалому застосуванні лікарського засобу Цефосульбін^а рекомендовано періодично контролювати наявність проявів порушень функцій систем органів, включаючи порушення функції нирок, печінки та кровотворної системи, особливо у грудних дітей, зокрема у недоношених новонароджених.

Про виникнення діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* (CDAD), повідомлялось при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи сульбактам натрію/цефоперазон натрію. Тяжкість проявів може коливатися від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними засобами пригнічує нормальну флору товстої кишки, що призводить до посиленого росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А і В, що, у свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Гіпертоксин, який продукують штами *C. difficile*, спричиняє зростання показників захворюваності та летальності, оскільки ці мікроорганізми можуть бути резистентними до антимикробної терапії, що може призводити до необхідності проведення колектомії. CDAD слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких після застосування антибіотиків виникла діарея. Необхідний ретельний аналіз анамнезу хвороби, оскільки про виникнення діареї, пов'язаної з *C. Difficile*, повідомляли через 2 місяці після призначення антибактеріальних засобів.

При виникненні суперінфекції необхідно призначити відповідне лікування.

Цей лікарський засіб містить натрій. Це слід брати до уваги при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок і пацієнтів, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію. Упаковка препарату містить латексну гуму, що може спричинити тяжкі алергічні реакції.

Застосування при порушеннях функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок різного ступеня при застосуванні препарату загальний кліренс сульбактаму тісно корелює з визначеним кліренсом креатиніну. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок відзначається суттєве збільшення періоду напіввиведення сульбактаму. Гемодіаліз суттєво впливає на період напіввиведення, загальний кліренс та об'єм розподілу сульбактаму. Будь-яких змін у фармакокінетиці цефоперазону у пацієнтів з нирковою недостатністю не виявлено.

Застосування при порушеннях функції печінки. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із хворобами печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напіввиведення цефоперазону з плазми крові зазвичай подовжується, а виведення із сечею посилюється. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки в жовчі виявляються терапевтичні концентрації цефоперазону, і спостерігається лише подовження періоду напіввиведення у 2-4 рази.

У випадках тяжкої обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких хвороб печінки або при наявності супутніх порушень функції нирок може бути необхідною корекція дози.

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

Застосування пацієнтам літнього та старечого віку. При застосуванні як сульбактаму, так і цефоперазону спостерігалось подовження періоду напіввиведення, зниження загального кліренсу та збільшення об'єму розподілу порівняно з такими показниками у добровольців молодого віку.

Фармакокінетика сульбактаму прямо корелювала з рівнем функцій нирок, а фармакокінетика цефоперазону добре корелювала з порушеннями функцій печінки.

Застосування дітям. Дослідження у педіатричній популяції не виявили жодних змін у фармакокінетиці компонентів препарату, порівняно з дорослими особами не має суттєвих відмінностей.

Застосування для лікування немовлят.

Препарат ефективно застосовують немовлятам. Однак всебічних досліджень застосування недоношеним немовлятам або новонародженим не проводили. Тому перед початком лікування недоношених або доношених новонароджених слід ретельно оцінити потенціальну користь та можливий ризик терапії. У новонароджених із білірубінною енцефалопатією цефоперазон не заміщує білірубін у місцях зв'язування з протеїнами плазми крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат проникає крізь плацентарний бар'єр. Лікування вагітних слід проводити лише тоді, коли можлива користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. У грудне молоко проникає тільки невелика частка введеної дози сульбактаму та цефоперазону. Хоча обидві складові препарату проникають у незначній кількості у грудне молоко, препарат слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю.

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

Вплив є малоймовірним.

Спосіб застосування та дози.

Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово.

Комбінація сульбактаму натрію/цефоперазону натрію представлена у вигляді сухого порошку для відновлення у співвідношенні 1:1 у перерахуванні на вільний сульбактам та цефоперазон.

Флакони із порошком у співвідношенні 1:1 містять еквівалент 500 мг сульбактаму та цефоперазону відповідно.

Дорослі. Звичайна доза препарату Цефосульбін^а для дорослих становить 2-4 г на добу (тобто від 1 до 2 г цефоперазону на добу) внутрішньовенно або внутрішньом'язово у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин.

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

При тяжких або рефрактерних інфекціях добову дозу препарату Цефосульбін^а можна підвищити до 8 г (тобто доза цефоперазону - 4 г) внутрішньовенно у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму становить 4 г (8 г препарату Цефосульбін^а).

Застосування пацієнтам з порушеною функцією нирок. Дозовий режим при застосуванні препарату для лікування пацієнтів із значним зниженням функцій нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) підлягає корекції із метою компенсації зниженого кліренсу сульбактаму. Пацієнтам з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 1 г, яка вводиться кожні 12 годин (максимальна добова доза 2 г сульбактаму), а пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 500 мг, яка вводиться кожні 12 годин (максимальна добова доза 1 г сульбактаму). При тяжких інфекціях може виникнути необхідність додаткового призначення цефоперазону.

Фармакокінетичний профіль сульбактаму суттєво порушується при застосуванні гемодіалізу. Термін напіввиведення цефоперазону у плазмі крові при гемодіалізі дещо зменшується. Таким чином, дозовий режим при застосуванні діалізу повинен підлягати корекції.

Комбінована терапія. Враховуючи широкий спектр антибактеріальної активності сульбактаму/цефоперазону, більшість інфекцій ефективно лікуються монотерапією даним препаратом. Проте у деяких випадках сульбактам/цефоперазон можна застосовувати в комбінації з іншими антибіотиками. У випадку одночасного застосування аміноглікозидів необхідно контролювати функції нирок та печінки упродовж усього курсу лікування.

Застосування пацієнтам з порушеною функцією печінки. Корекція дози може бути необхідною у випадках тяжкої обструкційної жовтяниці і тяжких захворювань печінки або коли ці обидві патології супроводжуються порушенням функції нирок. Пацієнтам з порушеннями функції печінки та супутніми порушеннями функції нирок необхідний контроль концентрації цефоперазону у плазмі крові і при потребі - відповідна корекція дози. У випадках відсутності ретельного контролю за концентрацією препарату у плазмі крові доза цефоперазону не повинна перевищувати 2 г на добу.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Фармакокінетика».

Діти. Звичайна доза препарату Цефосульбін^а для дітей становить від 40 до 80 мг/кг маси тіла/добу (тобто 20-40 мг цефоперазону/кг маси тіла/добу), рівномірно розподілена на 2-4 дози.

| 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 цю дозу можна підвищити до 160 мг/кг маси тіла/добу (80 мг цефоперазону/кг маси тіла/добу), рівномірно розділивши її на 2-4 дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Новонароджені. Новонародженим 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин. Максимальна добова доза сульбактаму для дітей не повинна перевищувати 80 мг/кг маси тіла/добу (160 мг/кг маси тіла/добу препарату Цефосульбін^а). У випадках, коли є необхідною доза цефоперазону, що перевищує 80 мг/кг маси тіла/добу, додаткову дозу цефоперазону слід застосовувати окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньовенне введення.

Для краплинної інфузії вміст кожного флакона препарату Цефосульбін^а слід відновити у відповідній кількості 5 % водного розчину декстрази, 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або води для ін'єкцій, а потім розвести до 20 мл тим самим розчином з подальшим введенням протягом 15-60 хвилин.

Відновлення.

| Загальна доза (г) | Еквівалентна доза сульбактам цефоперазон (г) | Об'єм розчинника | Максимальна кінцева концентрація (мг/мл) |
|----------------------|---|---------------------|---|
| 1 | 0,5 0,5 | 3,4 | 125 125 |
| 2 | 1 1 | 6,7 | 125 125 |

Лактатний розчин Рінгера є прийнятним розчинником для проведення внутрішньовенної інфузії, але не для первинного відновлення (див. розділ «Несумісність»).

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

Внутрішньом'язове введення.

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

Встановлено, що Цефосульбін^а є сумісним з водою для ін'єкцій, 5 % розчином декстрази, 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином декстрази в 0,225 % розчині натрію хлориду та 5 % декстразою у 0,9 % розчині натрію хлориду в концентраціях від 10 мг цефоперазону та 5 мг сульбактаму на 1 мл і до 250 мг цефоперазону та 125 мг сульбактаму на 1 мл.

Лактатний розчин Рінгера. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін'єкцій (див. розділ «Несумісність»). Необхідним є двоетапне розведення з використанням стерильної води для ін'єкцій (див. таблицю вище); потім отриманий розчин слід розвести лактатним розчином Рінгера для отримання концентрації сульбактаму 5 мг/мл (до 2 мл або 4 мл початково розбавленого розчину слід додати 50 мл або 100 мл лактатного розчину Рінгера відповідно).

Лідокаїн. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін'єкцій (див. розділ «Несумісність»).

Будь-який невикористаний продукт або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат можна застосовувати дітям (див. вище).

Передозування. Інформації щодо гострої токсичності цефоперазону натрію та сульбактаму натрію у людей недостатньо. Передозування препарату може спричинити прояви, що являють собою посилені побічні ефекти. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричинити неврологічні реакції, зокрема судоми. Оскільки цефоперазон і сульбактам виділяються із системи циркуляції шляхом гемодіалізу, ця процедура може посилювати елімінацію препарату з організму у випадку передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні реакції.

Сульбактам/цефоперазон загалом добре переноситься. Більшість побічних реакцій є легкого або помірного ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні.

Повідомляли про нижченаведені побічні реакції, що спостерігалися під час прийому препарату Цефосульбін®. Частота побічних реакцій зазначена як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією).

Усі нижчезазначені побічні реакції наведено відповідно до класів систем органів MedDRA 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*, еозинфілія [†] |
| | Частота невідома | Гіпопротромбінемія, анемія, гіпопротромбінемія, подовження протромбінового часу. |
| З боку імунної системи | Частота невідома | Анафілактичний шок [§] , анафілактична реакція* [§] , анафілактоїдна реакція [§] , включаючи шок*, гіперчутливість* [§] |

| | | |
|--|------------------|--|
| З боку нервової системи | Нечасто | Головний біль, зниження запасу концентрації альбуміну, при лікуванні новонароджених із жовтяницею підвищує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії |
| З боку судинної системи | Частота невідома | Крововилив (включаючи летальний наслідок), васкуліт*, артеріальна гіпотензія* брадикардія/тахікардія, кардіогенний шок, зупинка серця. |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Часто | Діарея, нудота, блювання |
| | Частота невідома | Псевдомембранозний коліт* суперінфекції, гіперестезії слизової оболонки порожнини рота. |
| З боку гепатобіліарної системи | Дуже часто | Підвищення рівня аланінамінотрансферази [†] , підвищення рівня аспартатамінотрансферази [†] , підвищення рівня лужної фосфатази крові [†] , білірубін |
| | Часто | Підвищення рівня білірубіну в крові [†] |
| | Частота невідома | Жовтяниця* |
| З боку шкіри та підшкірних тканин | Нечасто | Свербіж, кропив'янка, еритема |
| | 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 у місці введення препарату | Нечасто | Флебіт у місці введення, біль у місці ін'єкції, пірексія, озноб, псевдопозитивні результати при визначенні вмісту глюкози в сечі неферментативними методами. |
| З боку дихальної системи | Нечасто | Ларингоспазм, бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі та хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів. Рідко: алергічний риніт, диспное. |

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

* Побічні реакції, про які повідомляли 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 моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Співробітників системи охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Аміноглікозиди. Розчини лікарського засобу Цефосульбін^а та аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо комбінована терапія препаратом та аміноглікозидами є необхідною, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію із застосуванням окремої вторинної внутрішньовенної трубкової системи, при цьому первинна внутрішньовенна трубкова система повинна бути ретельно промита відповідним розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями препарату та аміноглікозидів були по можливості максимальними.

Лактатний розчин Рінгера. Первинне розведення лактатним розчином Рінгера не рекомендується через несумісність. Проте застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні лактатним розчином Рінгера. Для розчинення потрібно використовувати стерильну воду для ін'єкцій. При подальшому розведенні слід застосовувати двоетапний метод, при якому стерильна вода для ін'єкцій (розділ «Спосіб застосування та дози») надалі розводиться лактатним розчином Рінгера до концентрації сульбактаму 5 мг/мл (використовується розведення 2 мл первинного розчину в 50 мл або 4 мл первинного розчину в 100 мл лактатного розчину Рінгера).

Лідокаїн. Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано через несумісність. Проте застосування двоетапного методу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні 2 % розчином лідокаїну гідрохлориду. Для розчинення потрібно застосовувати стерильну воду для ін'єкцій. Для досягнення концентрацій цефоперазону 250 мг/мл або вище при подальшому розведенні слід застосовувати двоетапний метод, при якому стерильна вода для ін'єкцій надалі розводиться 2 % розчином лідокаїну до отримання розчину, який містить до 250 мг

цефоперазону і 125 мг сульбактаму на 1 мл приблизно в 0,5 % розчині лідокаїну гідрохлориду.

Упаковка. 1 або 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Хаупт Фарма Латіна С.р.л.

Haupt Pharma Latina S.r.l.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Борго Сан Мікеле С. С 156 км. 47, 600 - 04100 Латіна (ЛТ), Італія.

Borgo San Michele S.S 156 km. 47, 600 - 04100 Latina (LT), Italy.