ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФОПЕРАЗОН КОМБІ

Склад:

діючі речовини: цефоперазон, сульбактам;

1 флакон містить цефоперазону натрію еквівалентно цефоперазону 1000 мг, сульбактаму натрію еквівалентно сульбактаму 1000 мг;

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 III покоління.

Код АТХ J01D D62.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефоперазон натрію являє собою напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектра дії, що застосовується тільки парентерально. Сульбактам натрію є похідною речовиною базового пеніцилінового ядра. Цефоперазон діє шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду стінки бактеріальної клітини. Сульбактам діє як інгібітор бета-лактамаз, відновлюючи тим самим активність цефоперазону щодо штамів, які виробляють бета-лактамазу.

Механізм дії.

Антибактеріальним компонентом лікарського засобу Цефоперазон Комбі є цефоперазон — цефалоспорин III покоління, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної стінки. 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 був підтверджений у ході досліджень цілісних мікроорганізмів з використанням резистентних штамів, під час яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами та цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими пеніцилінзв'язуючими білками, часто чутливі штами стають вразливішими до дії лікарського засобу Цефоперазон Комбі, ніж до дії самого 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 кожного компонента окремо) з найбільш вираженою активністю проти таких мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, види *Bacteroides*, види *Staphylococcus, Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.*

Цефоперазон Комбі 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-гемолітичні стрептококи групи А);
- *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичні стрептококи групи В);
- більшість інших штамів бета-гемолітичних стрептококів;
- багато штамів *Streptococcus faecalis* (ентерокок).

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 інші 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*).

Встановлено такий діапазон чутливості до лікарського засобу Цефоперазон Комбі:

Мінімальні інгібуючі концентрації (MIK) (мкг/мл, як концентрації цефоперазону)

Чутливі	≤ 16
Проміжні	17–63
Резистентні	≥ 64

Розміри диска зони чутливості (мм, тест Кірбі — Бауера)

Чутливі	≥ 21
Проміжні	16–20
Резистентні	≤ 15

Для визначення МІК можна застосовувати серійні розведення лікарського засобу Цефоперазон Комбі 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 Цефоперазон Комбі, імовірно, буде ефективно впливати на мікроорганізм — збудник інфекції, а відповідь «резистентний» означає, що такий ефективний вплив є малоймовірним. Відповідь «проміжний» означає, що мікроорганізм може бути чутливим до лікарського засобу Цефоперазон Комбі 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 *Acinetobacter* ATCC 43498	26–32
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	22–28
Escherichia coli ATCC 25922	27–33
Staphylococcus aureus ATCC 25923	23–30

Фармакокінетика.

Розподіл.

Середні значення максимальних концентрацій (C_{max}) сульбактаму та цефоперазону після внутрішньовенного введення комбінації у дозі 2 г (1 г сульбактаму 1 г цефоперазону) протягом 5 хвилин становили у середньому 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 C_{max} сульбактаму та цефоперазону після внутрішньовенного введення комбінації у дозі 4,5 г (1,5 г сульбактаму 3 г цефоперазону) протягом 15 хвилин становили 88,3 мкг/мл та 416,1 мкг/мл відповідно.

Після внутрішньвенного введення 1,5 г сульбактаму/цефоперазону (500 мг сульбактаму 1 г цефоперазону) C_{max} комбінації становила 11 мкг/мл та 45,3 мкг/мл і 29,9 мкг/мл та 58,4 мкг/мл відповідно після введення сьомої дози при застосуванні комбінації кожні 12 годин.

Виведення.

Приблизно 84 % дози сульбактаму та 25 % дози цефоперазону при введенні комбінації виводяться нирками. Більшість дози цефоперазону, що залишилась, виводиться з жовчю. При введенні комбінації середній період напіввиведення сульбактаму становить приблизно 1 годину, цефоперазону — 1,7 години. Концентрації у плазмі крові пропорційні до введеної дози. Ці дані відповідають раніше опублікованим результатам фармакокінетичного дослідження цих компонентів при їх окремому застосуванні.

Після внутрішньом’язового введення 1,5 г сульбактаму/цефоперазону (0,5 г сульбактаму і 1 г

цефоперазону) C_{max} сульбактаму і цефоперазону у плазмі крові досягалися у період від 15 хвилин до 2 годин після введення комбінації. Середні значення C_{max} у плазмі крові становили 19 і 64,2 мкг/мл для сульбактаму та цефоперазону відповідно.

Після багаторазового застосування сульбактаму/цефоперазону не повідомлялося про будь-які суттєві зміни у фармакокінетиці компонентів лікарського засобу Цефоперазон Комбі та не спостерігалася їх кумуляція при застосуванні через кожні 8–12 годин.

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 лікарський засіб, 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 та об'єм розподілу сульбактаму. Не спостерігалося значущих відмінностей у фармакокінетиці цефоперазону у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку.

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

Діти.

Дослідження, що проводили з участю дітей, продемонстрували відсутність якихось істотних змін у фармакокінетиці компонентів лікарського засобу порівняно з даними щодо дорослих пацієнтів. У дітей середній період напіввиведення сульбактаму коливався від 0,91 до 1,42 години, а цефоперазону — від 1,44 до 1,88 години.

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

Немає доказів виникнення фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефоперазоном при їх сумісному застосуванні у формі лікарського засобу Цефоперазон Комбі.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Цефоперазон Комбі застосовувати для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами:

– інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);

– холецистит, холангіт, перитоніт та інші інфекції черевної порожнини;

– інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);

– 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.

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючих речовин (сульбактаму, цефоперазону), до бета-лактамів або будь-яких допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглікозиди. Змішування лікарського засобу з аміноглікозидами в одному шприці призводить до взаємної інактивації; якщо ці групи антибактеріальних агентів потрібно застосовувати одночасно, то слід вводити їх в різні місця з інтервалом в 1 годину.

Лікарський засіб підвищує ризик розвитку нефротоксичності аміноглікозидів, фуросеміду.

Бактеріостатичні препарати (хлорамфенікол, еритроміцин, сульфаніламіди, тетрацикліни) знижують активність лікарського засобу.

Пробенецид зменшує канальцеву секрецію сульбактаму; результатом цього є збільшення плазматичної концентрації і періоду напіввиведення препаратів та підвищення ризику інтоксикації.

Лікарський засіб посилює ризик кровотечі у разі застосування разом із *нестероїдними протизапальними препаратами.*

Комбінована терапія. Зважаючи на широкий спектр активності лікарського засобу, для адекватного лікування більшості інфекцій можна застосовувати Цефоперазон Комбі як монотерапію. Однак за певних показань лікарський засіб можна призначати разом з іншими антибіотиками. При одночасному застосуванні аміноглікозидів (див. розділ «Спосіб застосування та дози») необхідно контролювати функції нирок протягом усього курсу терапії (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 деяких інших

цефалоспоринів. Пацієнтів слід попереджати про можливі побічні реакції, що виникають при вживанні алкогольних напоїв під час застосування лікарського засобу Цефоперазон Комбі. При використанні штучного харчування (перорального або парентерального) розчини, що містять етанол, використовувати не слід.

Взаємодія з речовинами, що використовуються при лабораторних аналізах. Хибнопозитивна 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-лактамними або цефалоспориновими антибіотиками, включаючи сульбактам/цефоперазон. Розвиток таких реакцій більш імовірний в осіб з реакціями гіперчутливості 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 мають прояви алергії в тій чи іншій формі, особливо на лікарські засоби.

При розвитку алергічних реакцій застосування препарату слід припинити та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування епінефрину. За потреби слід провести оксигенотерапію, застосувати внутрішньовенно стероїдні препарати, забезпечити прохідність дихальних шляхів, включаючи інтубацію (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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, а 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 цих станів.

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

Застосування пацієнтам похилого та старечого віку. При застосуванні як сульбактаму, так і

цефоперазону у пацієнтів цієї вікової категорії спостерігалося подовження терміну напіввиведення, зниження загального кліренсу та збільшення об'єму розподілу порівняно з більш молодими особами. Фармакокінетика сульбактаму прямо корелювала з рівнем функцій нирок, а фармакокінетика цефоперазону була тісно пов'язана з порушеннями функцій печінки.

Загальні застереження. Повідомлялося про випадки серйозних крововиливів, іноді з летальним наслідком, при застосуванні сульбактаму/цефоперазону. Як і при застосуванні інших антибіотиків, у пацієнтів, які отримували сульбактам/цефоперазон, спостерігався дефіцит вітаміну К, що спричиняло коагулопатію. Механізм цього явища, ймовірно, пов'язаний із пригніченням кишкової бактеріальної флори, що в нормі синтезує вітамін К. До групи ризику належать пацієнти, у яких обмежене харчування, пацієнти з мальабсорбцією та пацієнти, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. У таких пацієнтів та пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, слід контролювати протромбіновий час (або міжнародне нормалізоване співвідношення) для виявлення можливої кровотечі, тромбоцитопенії, а при наявності показань — призначати прийом вітаміну К. У разі розвитку тривалої кровотечі, якщо немає інших причин цього явища, слід припинити застосування сульбактаму/цефоперазону.

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

Про виникнення діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile*, повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи сульбактам натрію / цефоперазон натрію. Тяжкість проявів може коливатися від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних препаратів змінює нормальну флору кишечнику та призводить до підвищеного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А та В, що, у свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Штами *C. difficile,* що продукують гіпертоксини, підвищують захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії та потребувати колектомії. Необхідно розглядати можливість цього діагнозу у всіх пацієнтів із діареєю, що виникає при застосуванні антибактеріальної терапії. Потрібен ретельний аналіз анамнезу, оскільки повідомлялося про розвиток діареї, пов'язаної з *C. difficile*, через 2 місяці після завершення антибактеріальної терапії.

Діти. Цефоперазон Комбі ефективно застосовується немовлятам, проте всебічних досліджень застосування лікарського засобу недоношеним або доношеним новонародженим не проводили. Тому перед початком лікування недоношених 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 крові.

Цей лікарський засіб містить натрій, тому слід бути обережним при застосуванні пацієнтам з порушенням функції нирок або пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію щурів у разі застосування 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 за участю вагітних жінок не проводили. Зважаючи на те, що результати досліджень впливу препарату на репродуктивну функцію у тварин не завжди будуть такими ж при застосуванні людині, препарат можна застосовувати у період вагітності лише за наявності чітких показань.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Вплив лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами малоймовірний.

Спосіб застосування та дози.

Цефоперазон Комбі (комбінація сульбактаму натрію / цефоперазону натрію) випускається у флаконах і застосовується лише парентерально.

Дорослі. Звичайна доза лікарського засобу для дорослих становить 2–4 г на добу (тобто від 1 до 2 г цефоперазону на добу) внутрішньовенно або внутрішньом'язово в 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 можна підвищити до 8 г (тобто доза цефоперазону — 4 г). Цефоперазон Комбі вводять внутрішньовенно у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму становить 4 г (8 г препарату).

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

Застосування при порушеннях функції нирок. Режим дозування при застосуванні препарату 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 вводять кожні

12 годин (максимальна добова доза сульбактаму — 2 г), а пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 500 мг, яку вводять кожні 12 годин (максимальна добова доза сульбактаму — 1 г). При тяжких інфекціях може виникнути необхідність додаткового окремого призначення цефоперазону.

Фармакокінетичний профіль сульбактаму суттєво змінюється при проведенні гемодіалізу.

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

Застосування пацієнтам літнього віку. Див. розділ «Фармакокінетика».

Застосування дітям. Звичайна доза препарату 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 введення.

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 маси тіла / добу (80 мг цефоперазону / кг маси тіла / добу), яку рівномірно розділяють на 2–4 введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування новонародженим. 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 лікарського засобу Цефоперазон Комбі). У разі необхідності застосування дози цефоперазону, що перевищує 80 мг / кг маси тіла / добу, додаткову дозу цефоперазону слід призначати окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Внутрішньовенне введення.

Для краплинної інфузії вміст кожного флакона лікарського засобу Цефоперазон Комбі слід відновити у відповідній кількості 5 % водного розчину декстрози, 0,9 % розчину натрію хлориду для ін’єкцій або води для ін’єкцій, а потім довести до 20 мл тим самим розчином з подальшим введенням протягом 15–60 хв.

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.

Лікарський засіб сумісний з такими розчинниками: вода для ін’єкцій, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози у 0,225 % розчині натрію хлориду та 5 % розчин декстрози у 0,9 % розчині натрію хлориду. Цефоперазон сумісний при концентраціях в діапазоні від 10 до 250 мг на 1 мл розчинника. Сульбактам сумісний при концентраціях в діапазоні від 5 до 125 мг на 1 мл розчинника.

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. 2 % розчин лідокаїну гідрохлориду є прийнятним розчинником для приготування розчину для внутрішньом’язового введення, але не для первинного розведення. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін’єкцій (див. розділ «Несумісність»).

Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно утилізувати відповідно до чинних вимог.

Діти. Лікарський засіб застосовують дітям (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Однак всебічних досліджень щодо застосування лікарського засобу недоношеним немовлятам або новонародженим не проводили. Тому перед початком лікування недоношених немовлят або новонароджених слід ретельно оцінити потенційну користь і можливий ризик терапії.

Передозування.

Симптоми. Недостатньо інформації щодо гострої токсичності цефоперазону натрію та сульбактаму натрію для людини. Очікується, що передозування лікарського засобу може спричиняти прояви, що, головним чином, є посиленням його побічних ефектів, про які повідомлялося при його застосуванні. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричиняти неврологічні реакції, у тому числі судоми.

Лікування. Оскільки цефоперазон та сульбактам виділяються із системного кровообігу шляхом гемодіалізу, ця процедура може посилювати виведення препарату з організму у разі передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні реакції.

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

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися під час прийому лікарського засобу Цефоперазон Комбі. 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).

Побічні реакції наведено за системами органів згідно з MedRA [Медичний словник для регуляторної діяльності] у порядку клінічної важливості.

Системи органів	Частота	Побічні реакції
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Нейтропенія†, лейкопенія†, позитивна пряма проба Кумбса†, зниження рівня гемоглобіну†, зниження 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 (зокрема з летальним наслідком), 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 висипи
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

* Побічні реакції, про які повідомлялося у постмаркетинговий період.

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

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

[§] Надходили повідомлення про летальні наслідки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки (з дати виробництва форми *in bulk*).

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Аміноглікозиди. Розчини лікарського засобу Цефоперазон Комбі та аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо є необхідність у комбінованій терапії лікарським засобом Цефоперазон Комбі та аміноглікозидами, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію, використовуючи окрему вторинну систему для внутрішньовенних інфузій, при цьому первинна система для внутрішньовенних інфузій повинна бути ретельно промита схваленим розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями препарату Цефоперазон Комбі та аміноглікозидів були по можливості максимальними.

Лактатний розчин Рінгера. Первинне розведення лактатним розчином Рінгера не рекомендоване, оскільки встановлено, що ці речовини є несумісними. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дає можливість уникнути несумісності при подальшому розведенні лактатним розчином Рінгера (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лідокаїн. Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано, оскільки ці речовини є несумісними. 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.

Флакон з порошком. По 1 або по 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «АСТРАФАРМ» (пакування із форми *in bulk*: НСПС Хебей Хуамін Фармасьютікал Компані Лімітед, Китай).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Бучанський р-н., м. Вишневе, вул. Київська, 6.