

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФОПЕКТАМ

(CEFORESTAM)

Склад:

діючі речовини: цефоперазон, сульбактам;

1 флакон містить цефоперазону (у вигляді натрієвої солі стерильної) – 500 мг або 1 г та сульбактаму (у вигляді натрієвої солі стерильної) – 500 мг або 1 г відповідно.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до майже білого кольору, без видимих вкраплень.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. **Код АТХ** J01D D62.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефопектам є комбінацією сульбактаму натрію та 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.

Антибактеріальним компонентом сульбактаму/цефоперазону є цефоперазон натрію – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектра дії, застосовується тільки парентерально та діє проти чутливих мікроорганізмів 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 дослідженнях резистентних штамів на цілісних мікроорганізмах, в яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами та цефалоспоридами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими пеніцилінзв'язуючими білками, чутливі штами стають вразливішими до дії сульбактаму/цефоперазону, ніж до дії одного цефоперазону.

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

Сульбактам/цефоперазон виявляє 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*).

Фармакокінетика.

Приблизно 84 % дози сульбактаму та 25 % дози цефоперазону, отриманої при введенні комбінації сульбактам/цефоперазон, виводиться нирками. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. Після введення сульбактаму/цефоперазону середній період напіввиведення сульбактаму становить 1 годину, а цефоперазону – 1,7 години. Концентрації в плазмі пропорційні введеній дозі. Ці дані відповідають раніше опублікованим результатам фармакокінетичного дослідження цих компонентів при їх окремому застосуванні.

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму та цефоперазону після введення 2 г сульбактаму/цефоперазону (1 г сульбактаму, 1 г цефоперазону) внутрішньовенно протягом 5 хвилин становлять відповідно 130 та 236,8 мкг/мл. Це свідчить про більший об'єм розподілу сульбактаму ($V_d = 18,0-27,6$ л) порівняно з розподілом цефоперазону ($V_d = 10,2-11$ л).

Сульбактам та цефоперазон добре розподіляються в тканинах та рідинах організму, включаючи

жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, фаллопієві труби, яєчники, матку.

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

Після багаторазового введення не виявлено будь-яких суттєвих змін у фармакокінетиці компонентів препарату та будь-якої їх кумуляції при застосуванні через кожні 8-12 годин.

Дослідження, що проводились у дітей, показали відсутність будь-яких істотних змін фармакокінетики компонентів препарату (сульбактам/цефоперазон) порівняно з даними щодо дорослих пацієнтів. У дітей середній період напіввиведення сульбактаму – від 0,91 до 1,42 години, а цефоперазону – від 1,44 до 1,88 години.

Фармакокінетика комбінації сульбактам/цефоперазон вивчалася у *пацієнтів літнього віку* з порушеннями функції нирок та порушеннями функції печінки. Було виявлено подовження періоду напіввиведення, зниження кліренсу та збільшення об'єму розподілу обох компонентів препарату порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. Фармакокінетичні показники для сульбактаму співвідносяться зі ступенем порушення функції нирок, тоді як показники для цефоперазону – зі ступенем порушення функції печінки.

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

Порушення функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок різного ступеня при застосуванні сульбактаму/цефоперазону загальний кліренс сульбактаму тісно корелює з кліренсом креатиніну. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок відзначається значне подовження періоду напіввиведення сульбактаму (у середньому 6,9 і 9,7 години за даними різних досліджень). Гемодіаліз суттєво впливає на період напіввиведення, загальний кліренс та об'єм розподілу сульбактаму. Значущих змін у фармакокінетиці цефоперазону у хворих з нирковою недостатністю не виявлено.

Цефоперазон не витісняє білірубін зі зв'язку з сироватковим альбуміном.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені 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;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- менінгіт;

- септицемія;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів, сульбактаму, цефоперазону та інших бета-лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на широкий спектр антибактеріальної активності сульбактаму/цефоперазону, при більшості інфекцій можлива монотерапія цим препаратом. Однак за певних показань сульбактам/цефоперазон можна застосовувати разом з іншими антибіотиками. Якщо при цьому застосовують *аміноглікозиди*, необхідно контролювати функцію нирок протягом усього курсу терапії через можливі нефротоксичні реакції (також див. розділ «Несумісність»).

Алкоголь (етанол): при вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після закінчення лікування цефоперазоном відмічалися дисульфірамоподібні реакції (припливи, пітливість, головний біль і тахікардія). Пацієнти повинні уникати вживання алкоголю, застосування препаратів, які містять алкоголь, протягом лікування препаратом та впродовж 5 днів після його закінчення. При штучному харчуванні (пероральному або парентеральному) розчини, що містять етанол, застосовувати не слід.

Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (варфарин): підвищення ризику кровотеч.

Петльові діуретики та нефротоксичні препарати: можливе підвищення ризику нефротоксичності.

Лабораторні тести: можливий хибнопозитивний результат при визначенні глюкози в сечі із застосуванням розчину Бенедикта або Фелінга.

Комбінація сульбактам/цефоперазон фізично несумісна з *аміноглікозидами, аміфостиним, філграстимом, лабеталолом, мепередином, нікордипіном, ондансетроном, перфеназином, прометазином, сарграмоستيном, вінорелбіном*.

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, в т.ч. комбінацією цефоперазон/сульбактам. Реакції гіперчутливості більш імовірні у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до кількох алергенів.

При виникненні алергічних реакцій необхідно негайно відмінити препарат та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування епінефрину, внутрішньовенного введення глюкокортикостероїдів. За показаннями можливо застосування оксигенотерапії, забезпечення прохідності дихальних шляхів, включаючи інтубацію.

Повідомлялося про випадки розвитку тяжких шкірних реакцій, інколи з летальним наслідком, таких як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та ексфоліативний дерматит, у пацієнтів, які отримували цефоперазон. У разі виникнення серйозної шкірної реакції терапію препаратом слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Застосування при порушеннях функції печінки. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із захворюваннями печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напіввиведення цефоперазону зазвичай подовжується, а виведення із сечею збільшується. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки в жовчі виявляються терапевтичні концентрації цефоперазону і тільки період напіввиведення збільшується в 2-4 рази. Корекція дози може бути необхідною в разі тяжкої обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких захворювань печінки або у разі порушень функції нирок, пов'язаних з будь-яким із цих станів. У пацієнтів із порушеннями функції печінки та супутнім порушенням функції нирок слід ретельно контролювати концентрацію цефоперазону в сироватці крові та, за необхідності, коригувати дозування. При відсутності контролю концентрації препарату в крові доза цефоперазону не повинна перевищувати 2 г/добу.

Застосування при порушеннях функції нирок. Див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози».

Загальні застереження. Повідомлялося про випадки серйозних кровотеч, включаючи випадки з летальним наслідком, при застосуванні цефоперазону/сульбактаму. Як і при застосуванні інших антибіотиків, лікування цефоперазоном/сульбактамом може спричинити дефіцит вітаміну К, що може призвести до розвитку коагулопатії. Цей механізм, найімовірніше, пов'язаний із пригніченням кишкової мікрофлори, яка в нормі синтезує цей вітамін. Група ризику включає пацієнтів з обмеженим харчуванням, мальабсорбцією (наприклад, при муковісцидозі), пацієнтів, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. Таким пацієнтам, а також пацієнтам, які отримували тривалу терапію антикоагулянтами перед призначенням Цефопектаму, слід постійно контролювати протромбіновий час (або Міжнародне нормалізоване співвідношення) як на початку, так і впродовж застосування Цефопектаму. 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. За наявності показань слід призначити екзогенний вітамін К.

Тривале лікування препаратом Цефопектам, як і іншими антибіотиками, може призвести до посиленого росту резистентної мікрофлори. Тому впродовж лікування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів.

Як і у випадку застосування будь-якого високоефективного системного препарату, при тривалому лікуванні цефоперазоном/сульбактамом слід періодично контролювати функції нирок, печінки та кровотворної системи. Це особливо важливо щодо новонароджених, зокрема недоношених, а також інших немовлят.

Про виникнення діареї, пов'язаної з *C. difficile* (CDAD), повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи комбінацію цефоперазон натрію/сульбактам натрію. Тяжкість проявів може коливатися від помірної діареї до летального коліту. Застосування антибактеріальних засобів пригнічує нормальну флору товстого кишечника, що призводить до посиленого 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 надлишок токсинів, підвищують захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії і часто потребують колектомії. Можливість CDAD слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла діарея. Необхідно ретельно збирати анамнез хвороби, оскільки про виникнення CDAD повідомлялося і через 2 місяці після лікування антибактеріальними засобами. У разі вираженої та стійкої діареї застосування препарату слід негайно припинити і розпочати відповідну терапію (наприклад, із пероральним ванкоміцином). Застосування засобів, що пригнічують перистальтику, протипоказане. За відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Алкоголь. Див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Можливі хибнопозитивні результати при визначенні концентрації глюкози у сечі неферментними методами та при постановці реакції Кумбса.

Діти. Цефоперазон/сульбактам успішно застосовують дітям. Проте широкомасштабні дослідження застосування даної комбінації недоношеним або новонародженим дітям не проводилися. Тому перед початком лікування даної групи пацієнтів слід адекватно оцінювати потенційні переваги та можливі ризики від застосування препарату.

У новонароджених з патологічною неонатальною жовтяницею цефоперазон не витісняє білірубін зі зв'язку з сироватковим альбуміном.

Препарат містить натрій (63 мг натрію на 1 г препарату); це слід враховувати, призначаючи його пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Сульбактам і цефоперазон проникають крізь плацентарний бар'єр. Дані щодо застосування препарату для лікування вагітних відсутні. Зважаючи на це, застосування у період вагітності можливе лише у виняткових випадках за життєвими показаннями.

Препарат Цефопектам слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю, незважаючи на те, що складові препарату проникають у грудне молоко в незначній кількості.

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

Клінічний досвід застосування цефоперазону/сульбактаму дає підстави вважати, що вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

малоймовірний.

Спосіб застосування та дози.

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

Таблиця 1

Співвідношення сульбактаму та цефоперазону у препараті	Сульбактам/цефоперазон (г)	Доза сульбактаму (г)	Доза цефоперазону (г)
1:1	2-4	1-2	1-2

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза препарату Цефопектам може бути підвищена 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 Цефопектам).

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

Порушення функції нирок. Режим дозування препарату Цефопектам слід коригувати у пацієнтів зі значним зниженням функції нирок (кліренс креатиніну < 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, яка вводиться 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, яка вводиться 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 при гемодіалізі дещо зменшується. Таким чином, дозовий режим Цефопектаму при проведенні діалізу підлягає корекції.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Фармакокінетика».

Діти. Звичайна доза препарату Цефопектам для дітей становить 40-80 мг/кг/добу (20-40 мг/кг/добу цефоперазону), рівномірно розподілена на 2-4 дози.

Таблиця 2

Співвідношення сульбактаму та цефоперазону у препараті	Сульбактам/цефоперазон (мг/кг/добу)	Доза сульбактаму (мг/кг/добу)	Доза цефоперазону (мг/кг/добу)
1:1	40-80	20-40	20-40

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза може бути підвищена до 160 мг/кг маси тіла (80 мг/кг/добу цефоперазону) з рівномірним розподілом 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 маси тіла (160 мг/кг/добу препарату Цефопектам). У випадку, якщо необхідна доза цефоперазону, що перевищує 80 мг/кг/добу, додаткову дозу цефоперазону слід призначати окремо.

Внутрішньовенне застосування.

Спосіб розведення.

1 етап. Приготування первинного розчину.

Вміст флакона потрібно розчинити у відповідній кількості 5 % розчину глюкози для ін'єкцій, 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або стерильної води для ін'єкцій у співвідношеннях, зазначених у таблиці 3.

Таблиця 3

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

2 етап. Приготування вторинного розчину.

Для проведення *внутрішньовенних краплинних інфузій* отриманий первинний розчин додають до відповідного розчинника до отримання загальної концентрації препарату Цефопектам 10-20 мг/мл в загальному об'ємі розчину. Готовий вторинний розчин вводять внутрішньовенно краплинно протягом 15-60 хвилин.

Для проведення *внутрішньовенних струминних ін'єкцій* отриманий первинний розчин препарату Цефопектам доводять розчинником до 20 мл і вводять повільно протягом не менше 3 хвилин.

Цефопектам сумісний з такими розчинами:

- стерильною водою для ін'єкцій;
- 5 % розчином глюкози;

- 0,9 % розчином натрію хлориду;
- 5 % розчином глюкози в 0,225 % розчині натрію хлориду;
- 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині натрію хлориду.

Розчин Рінгера лактата є прийнятним розчинником для проведення внутрішньовенної інфузії, але не для первинного розведення (див. розділ «Несумісність»). Необхідним є двоетапне розведення. Для відновлення слід застосовувати стерильну воду для ін'єкцій (див. таблицю 3); потім отриманий розчин розводять розчином Рінгера лактату для отримання концентрації сульбактаму 5 мг/мл (2 мл або 4 мл первинно відновленого розчину додають до 50 мл або 100 мл розчину Рінгера лактату відповідно).

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

Лідокаїн. 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 3) з подальшим додаванням 2 % розчину лідокаїну. Приблизна концентрація лідокаїну у вторинному розчині – 0,5 %.

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

Діти.

Застосовують дітям з перших днів життя.

З обережністю призначають новонародженим та недоношеним дітям. При застосуванні новонародженим, особливо недоношеним, та грудним дітям можуть виникати транзиторні порушення функції нирок, печінки та кровотворної системи. Тому перед початком лікування слід ретельно оцінити потенційну користь та можливі ризики терапії.

У новонароджених із білірубіновою енцефалопатією цефоперазон не витісняє білірубін зі зв'язку з білками плазми крові.

Передозування.

Інформація щодо гострої токсичності цефоперазону натрію та сульбактаму натрію у людей обмежена.

Симптоми: очікуваними проявами передозування є, передусім, посилення проявів побічних ефектів. Слід враховувати, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричиняти неврологічні реакції, зокрема судоми. Можливі також ниркові порушення та подовження протромбінового часу.

Лікування: симптоматичне. Слід підтримувати життєві функції організму та водно-електролітний баланс, контролювати протромбіновий час та при необхідності призначати вітамін К. У разі виникнення судом – седативна терапія. Можливе проведення гемодіалізу для посилення елімінації препарату, особливо пацієнтам з порушеннями функції нирок.

Побічні реакції.

Комбінація сульбактаму/цефоперазону зазвичай добре переноситься. Більшість негативних реакцій мають легкий або помірний ступінь тяжкості.

Система крові та лімфатична система: еозинофілія, гіпопротромбінемія, нейтропенія (пов'язана з тривалим застосуванням, оборотна), тромбоцитопенія, лейкопенія, зниження рівня гемоглобіну та/або гематокриту, анемія, кровотеча, дефіцит вітаміну К, подовження протромбінового часу.

Імунна система (ці реакції частіше трапляються у пацієнтів з алергією, особливо на пеніцилін): реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції (в т.ч. ларингоспазм, бронхоспазм, диспное, анафілактичний шок), анафілактоїдні реакції (включаючи шок).

Шкіра та підшкірні тканини: макулопапульозні висипання, свербіж, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит.

Нервова система: гіперестезія слизової оболонки порожнини рота, неспокій, головний біль, запаморочення.

Серцево-судинна система: васкуліт, крововилив (включаючи летальний наслідок), артеріальна гіпотензія, припливи, брадикардія/тахікардія, кардіогенний шок, зупинка серця.

Травний тракт: діарея, нудота, блювання, псевдомембранозний ентероколіт.

Гепатобіліарна система: транзиторне підвищення рівнів АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази, білірубину в плазмі крові, жовтяниця.

Сечовидільна система: гематурія.

Загальні прояви та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: гарячка, озноб, фасцикуляції, підвищена пітливість, флебіт у місці введення катетера, біль у місці ін'єкції.

Лабораторні показники: підвищення рівня азоту сечовини та підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (тимчасово), циліндрурія, позитивний прямий тест Кумбса.

Ефекти, зумовлені біологічною дією препарату: можливий розвиток суперінфекції (у т.ч. кандидамікоз, мікоз статевих органів), викликані резистентними мікроорганізмами.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.Аміноглікозиди

Розчини препарату Цефопектам та аміноглікозидів не слід змішувати в одному шприці або в одній інфузійній системі, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо комбінована терапія препаратом Цефопектам та аміноглікозидами необхідна, 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 введенням препарату Цефопектам та аміноглікозидів були по можливості максимальними.

Розчин Рінгера лактат

Первинне розведення розчином Рінгера лактату не рекомендоване, оскільки ці препарати несумісні. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні розчином Рінгера лактату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лідокаїн

Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендується, оскільки ці препарати несумісні. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні 2 % розчином лідокаїну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка.

По 1 флакону; по 1 флакону в пачці; по 5 флаконів у касеті, 1 касета в пеналі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЦЕФОПЕКТАМ**(СЕФОРЕСТАМ)*****Состав:***

действующие вещества: цефоперазон, сульбактам;

1 флакон содержит цефоперазона (в виде натриевой соли стерильной) – 500 мг или 1 г и сульбактама (в виде натриевой соли стерильной) – 500 мг или 1 г соответственно.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок от белого или почти белого цвета, без видимых включений.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения. **Код АТХ** J01D D62.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цефопектам является комбинацией сульбактама натрия и цефоперазона натрия. Сульбактам натрия является производным основного пенициллинового ядра. Он является необратимым ингибитором бета-лактамазы и применяется только парентерально. По химической структуре это сульфон натрия пенициллина.

Антибактериальным компонентом сульбактама/цефоперазона является цефоперазон натрия – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик третьего поколения широкого спектра действия, применяется только парентерально и действует против чувствительных микроорганизмов в стадии активной мультимпликации путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны.

Сульбактам не имеет выраженной антибактериальной активности, за исключением активности против *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*. Однако биохимические исследования на бесклеточных бактериальных системах показали, что сульбактам является необратимым ингибитором важнейших бета-лактамаз, продуцируемых микроорганизмами, резистентными к бета-лактамным антибиотикам.

Потенциал сульбактама по предотвращению деструкции пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами подтвержден в исследованиях резистентных штаммов на целостных микроорганизмах, в которых сульбактам продемонстрировал выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспоридами. Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, чувствительные штаммы становятся более уязвимыми к действию сульбактама/цефоперазона, чем к действию одного цефоперазона.

Комбинация сульбактама и цефоперазона является активной против всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, наблюдается синергизм действия (снижение примерно в 4 раза минимальных концентраций, подавляющих микроорганизмы, в комбинации по

сравнению с такими концентрациями для каждого компонента отдельно) против таких микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, видов *Bacteroides*, видов *Staphylococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogens*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Сульбактам/цефоперазон проявляет активность *in vitro* в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов:

Грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (штаммы, продуцирующие или не продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (прежнее название *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы В), большинство других штаммов бета-гемолитических стрептококков, много штаммов *Streptococcus faecalis* (энтерококки).

Грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, виды *Klebsiella*, виды *Enterobacter*, виды *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (прежнее название *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (прежнее название *Proteus rettgeri*), виды *Providencia*, виды *Serratia* (включая *S. marcescens*), виды *Salmonella* и *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые виды *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаэробные микроорганизмы: грамотрицательные бациллы (включая *Bacteroides fragilis*, другие виды *Bacteroides* и виды *Fusobacterium*), грамположительные и грамотрицательные кокки (включая виды *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Veillonella*), грамположительные бациллы (включая виды *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus*).

Фармакокинетика.

Примерно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона, полученной при введении комбинации сульбактам/цефоперазон, выводится почками. Цефоперазон в значительной степени выделяется с желчью. После введения сульбактама/цефоперазона средний период полувыведения сульбактама составляет 1 час, а цефоперазона – 1,7 часа. Концентрации в плазме пропорциональны введенной дозе. Эти данные соответствуют ранее опубликованным результатам фармакокинетического исследования этих компонентов при их раздельном применении.

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после введения 2 г сульбактама/цефоперазона (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) внутривенно на протяжении 5 минут составляют соответственно 130 и 236,8 мкг/мл. Это свидетельствует о большем объеме распределения сульбактама ($V_d = 18,0-27,6$ л) по сравнению с распределением цефоперазона ($V_d = 10,2-11$ л).

Сульбактам и цефоперазон хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку.

Нет доказательств какого-либо фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефоперазоном при их совместном применении в форме комбинированного препарата.

После многократного введения не выявлено каких-либо существенных изменений фармакокинетики компонентов препарата и любой их кумуляции при применении через каждые 8-12 часов.

Исследования, которые проводились у детей, показали отсутствие каких-либо существенных изменений фармакокинетики компонентов препарата (сульбактам/цефоперазон) в сравнении с данными относительно взрослых пациентов. У детей средний период полувыведения сульбактама – от 0,91 до 1,42 часа, цефоперазона – от 1,44 до 1,88 часа.

Фармакокинетика комбинации сульбактам/цефоперазон изучалась у *пациентов пожилого возраста* с нарушениями функции почек и нарушениями функции печени.

Было выявлено удлинение периода полувыведения, снижение клиренса и увеличение объема распределения обоих компонентов препарата по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. Фармакокинетические показатели для сульбактама соотносятся со степенью нарушения функции почек, тогда как показатели для цефоперазона – со степенью нарушения функции печени.

Нарушения функции печени. См. раздел «Особенности применения».

Нарушения функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек различной степени при применении сульбактама/цефоперазона общий клиренс сульбактама тесно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек отмечается значительное удлинение периода полувыведения сульбактама (в среднем 6,9 и 9,7 часа по данным разных исследований). Гемодиализ существенно влияет на период полувыведения, общий клиренс и объем распределения сульбактама. Значимых изменений в фармакокинетике цефоперазона у больных с почечной недостаточностью не выявлено.

Цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей (верхних и нижних отделов);
- инфекции мочевыводящих путей (верхних и нижних отделов);
- перитонит, холецистит, холангит и другие инфекции брюшной полости;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- менингит;
- септицемия;
- воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых органов.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда, пенициллинам, сульбактаму, цефоперазону и другим бета-лактамым антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Учитывая широкий спектр антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона, при большинстве инфекций возможна монотерапия этим препаратом. Однако при определенных показаниях сульбактам/цефоперазон можно применять вместе с другими антибиотиками. Если при этом применяют *аминогликозиды*, необходимо контролировать функцию почек на протяжении всего курса терапии из-за возможных нефротоксических реакций (также см. раздел «Несовместимость»).

Алкоголь (этанол): при употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после окончания лечения цефоперазоном отмечались дисульфирамоподобные реакции (приливы, потливость, головная боль и тахикардия). Пациенты должны избегать употребления алкоголя, применения алкогольсодержащих препаратов во время лечения препаратом и в течение 5 дней после его окончания. При искусственном питании (пероральном или парентальном) растворы, содержащие этанол, применять не следует.

Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, антагонисты витамина К (варфарин): повышение риска кровотечений.

Петлевые диуретики и нефротоксические препараты: возможно повышение риска нефротоксичности.

Лабораторные тесты: возможен ложноположительный результат при определении глюкозы в моче с применением раствора Бенедикта или Фелинга.

Комбинация сульбактам/цефоперазон физически несовместима с *аминогликозидами, амифостином, филграстимом, лабеталолом, мепередином, никордипином, ондансетроном, перфеназином, прометазинном, сарграмостином, винорелбином*.

Особенности применения.

Гиперчувствительность. Сообщалось о развитии тяжелых, а иногда и летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших терапию бета-лактамами или цефалоспориновыми антибиотиками, в т.ч. комбинацией цефоперазон/сульбактам. Реакции гиперчувствительности более вероятны у пациентов с известной гиперчувствительностью к нескольким аллергенам.

При возникновении аллергических реакций необходимо немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Тяжелые анафилактические реакции требуют немедленного применения эпинефрина, внутривенного введения глюкокортикостероидов. По показаниям возможно применение оксигенотерапии, обеспечение проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

Сообщалось о случаях развития тяжелых кожных реакций, иногда с летальным исходом, таких как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит, у пациентов, получавших цефоперазон. В случае возникновения серьезной кожной реакции терапию препаратом следует

прекратить и начать соответствующее лечение.

Применение при нарушениях функции печени. Цефоперазон в значительной степени выделяется с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей период полувыведения цефоперазона обычно удлиняется, а выведение с мочой увеличивается. Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи определяются терапевтические концентрации цефоперазона и только период полувыведения увеличивается в 2-4 раза.

Коррекция дозы может потребоваться в случае тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или в случае нарушений функции почек, связанных с любым из этих состояний. У пациентов с нарушениями функции печени и сопутствующим нарушением функции почек следует тщательно контролировать концентрацию цефоперазона в сыворотке крови и, при необходимости, корректировать дозировку. При отсутствии контроля концентрации препарата в крови доза цефоперазона не должна превышать 2 г/сутки.

Применение при нарушениях функции почек. См. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы».

Общие предостережения. Сообщалось о случаях серьезных кровотечений, включая случаи с летальным исходом, при применении цефоперазона/сульбактама. Как и при применении других антибиотиков, лечение цефоперазоном/сульбактамом может вызвать дефицит витамина К, что может привести к развитию коагулопатии. Этот механизм, скорее всего, связан с подавлением кишечной микрофлоры, которая в норме синтезирует этот витамин. Группа риска включает пациентов с ограниченным питанием, мальабсорбцией (например, при муковисцидозе), пациентов, которые длительное время находятся на парентеральном (внутривенном) питании. Таким пациентам, а также пациентам, получавшим длительную терапию антикоагулянтами перед назначением Цефопектама, следует постоянно контролировать протромбиновое время (или Международное нормализованное отношение) как в начале, так и в течение применения Цефопектама. Следует осуществлять надзор за такими пациентами относительно признаков кровотечения, тромбоцитопении и гипопротромбинемии. В случае развития длительного кровотечения без выявления других причин этого явления, следует прекратить применение препарата. При наличии показаний следует назначить экзогенный витамин К.

Длительное лечение препаратом Цефопектам, как и другими антибиотиками, может привести к усиленному росту резистентной микрофлоры. В течение лечения следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов.

Как и в случае применения любого высокоэффективного системного препарата, при длительном лечении цефоперазоном/сульбактамом следует периодически контролировать функции почек, печени и кроветворной системы. Это особенно важно в отношении новорожденных, в частности недоношенных, а также других младенцев.

О возникновении диареи, связанной с *C. difficile* (CDAD), сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая комбинацию цефоперазон натрия/сульбактам натрия. Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной

диареи до летального колита. Применение антибактериальных средств подавляет нормальную флору толстого кишечника, что приводит к усиленному росту *C. difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины А и В, что, в свою очередь, способствует развитию диареи, связанной с *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, продуцирующие избыток токсинов, повышают заболеваемость и летальность, поскольку такие инфекции могут быть резистентными к антибактериальной терапии и часто требуют колэктомии. Возможность CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых во время или после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собирать анамнез болезни, поскольку о возникновении CDAD сообщалось и через 2 месяца после лечения антибактериальными средствами. В случае выраженной и стойкой диареи применение препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующую терапию (например, с пероральным ванкомицином). Применение средств, угнетающих перистальтику, противопоказано. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Алкоголь. См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Возможны ложноположительные результаты при определении концентрации глюкозы в моче неферментными методами и при постановке реакции Кумбса.

Дети. Цефоперазон/сульбактам успешно применяют детям. Однако широкомасштабные исследования применения данной комбинации недоношенным или новорожденным детям не проводились. Поэтому перед началом лечения данной группы пациентов следует адекватно оценивать потенциальные преимущества и возможные риски от применения препарата.

У новорожденных с патологической неонатальной желтухой цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Препарат содержит натрий (63 мг натрия на 1 г препарата); это следует иметь в виду при назначении его пациентам, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Сульбактам и цефоперазон проникают через плацентарный барьер. Данные относительно применения препарата для лечения беременных отсутствуют. Учитывая это, применение в период беременности возможно только в исключительных случаях по жизненным показаниям.

Препарат Цефопектам следует с осторожностью назначать женщинам, кормящим грудью, несмотря на то, что составляющие препарата проникают в грудное молоко в незначительном количестве.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими

механизмами.

Клинический опыт применения цефоперазона/сульбактама дает основание считать, что влияние препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами маловероятно.

Способ применения и дозы.

Взрослые. Обычная доза препарата Цефопектам для взрослых составляет 2-4 г в сутки (то есть от 1-2 г в сутки цефоперазона) внутривенно или внутримышечно, в эквивалентно разделенных дозах каждые 12 часов.

Таблица 1

Соотношение сульбактама и цефоперазона в препарате	Сульбактам/цефоперазон (г)	Доза сульбактама (г)	Доза цефоперазона (г)
1:1	2-4	1-2	1-2

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза препарата Цефопектам может быть повышена до 8 г (то есть доза цефоперазона – 4 г) внутривенно в равномерно распределенных дозах каждые 12 часов. Рекомендованная максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г (8 г препарата Цефопектам).

Нарушения функции печени. См. раздел «Особенности применения».

Нарушения функции почек. Режим дозирования препарата Цефопектам следует корректировать у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) с целью компенсации сниженного клиренса сульбактама.

Пациентам с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует назначать сульбактам в максимальной дозе 1 г, которая вводится каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама – 2 г), а пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин следует назначать сульбактам в максимальной дозе 500 мг, которая вводится каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама – 1 г). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного отдельного назначения цефоперазона.

Фармакокинетический профиль сульбактама существенно изменяется при проведении гемодиализа.

Период полувыведения цефоперазона при гемодиализе несколько уменьшается. Таким образом, дозовый режим Цефопектама при проведении диализа подлежит коррекции.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Фармакокинетика».

Дети. Обычная доза препарата Цефопектам для детей составляет 40-80 мг/кг/сутки

(20-40 мг/кг/сутки цефоперазона), равномерно распределенная на 2-4 дозы.

Таблица 2

Соотношение сульбактама и цефоперазона в препарате	Сульбактам/цефоперазон (мг/кг/сутки)	Доза сульбактама (мг/кг/сутки)	Доза цефоперазона (мг/кг/сутки)
1:1	40-80	20-40	20-40

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза может быть повышена до 160 мг/кг массы тела (80 мг/кг/сутки цефоперазона) с равномерным распределением на 2-4 дозы.

Новорожденные. Новорожденным 1-й недели жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза сульбактама для детей не должна превышать 80 мг/кг массы тела (160 мг/кг/сутки препарата Цефопектам). В случае, если необходима доза цефоперазона, превышающая 80 мг/кг/сутки, дополнительную дозу цефоперазона следует назначать отдельно.

Внутривенное применение.

Способ разведения.

1 этап. Приготовление первичного раствора.

Содержимое флакона нужно растворить в соответствующем количестве 5 % раствора глюкозы для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или стерильной воды для инъекций в соотношениях, указанных в таблице 3.

Таблица 3

Общая доза (г)	Эквивалентная доза сульбактам цефоперазон (г)	Объем растворителя (мл)	Максимальная конечная концентрация (мг/мл)
1	0,5 0,5	3,4	125 125
2	1 1	6,7	125 125

2 этап. Приготовление вторичного раствора.

Для проведения *внутривенных капельных инфузий* полученный первичный раствор добавляют к соответствующему растворителю до получения общей концентрации препарата Цефопектам 10-20 мг/мл в общем объеме раствора. Готовый вторичный раствор вводят внутривенно капельно в течение 15-60 минут.

Для проведения *внутривенных струйных инъекций* полученный первичный раствор препарата Цефопектам доводят растворителем до 20 мл и вводят медленно в течение не менее 3 минут.

Цефопектам совместим с такими растворами:

- стерильной водой для инъекций;
- 5 % раствором глюкозы;
- 0,9 % раствором натрия хлорида;
- 5 % раствором глюкозы в 0,225 % растворе натрия хлорида;
- 5 % раствором глюкозы в 0,9 % растворе натрия хлорида.

Раствор Рингера лактата является приемлемым растворителем для проведения внутривенной инфузии, но не для первичного разведения (см. раздел «Несовместимость»). Необходимым является двухэтапное разведение. Для восстановления следует применять стерильную воду для инъекций (см. таблицу 3); затем полученный раствор разводят раствором Рингера лактата для получения концентрации сульбактама 5 мг/мл (2 мл или 4 мл первично восстановленного раствора добавляют к 50 мл или 100 мл раствора Рингера лактата соответственно).

Внутримышечное применение. 2 % раствор лидокаина является приемлемым растворителем для приготовления раствора для внутримышечного введения, но не для первичного разведения (см. раздел «Несовместимость»).

Лидокаин. Для проведения внутримышечной инъекции разведение лекарственного средства проводят в два этапа. Сначала готовят первичный раствор в стерильной воде для инъекций (см. таблицу 3) с последующим добавлением 2 % раствора лидокаина. Приблизительная концентрация лидокаина во вторичном растворе – 0,5 %.

Любой неиспользованный продукт или отходы нужно утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Дети.

Применяют детям с первых дней жизни.

С осторожностью назначают новорожденным и недоношенным детям. При применении новорожденным, особенно недоношенным, и грудным детям могут возникать транзиторные нарушения функции почек, печени и кроветворной системы. Поэтому перед началом лечения следует тщательно оценить потенциальную пользу и возможные риски терапии.

У новорожденных с билирубиновой энцефалопатией цефоперазон не вытесняет билирубин из связи с белками плазмы крови.

Передозировка.

Информация об острой токсичности цефоперазона натрия и сульбактама натрия у людей ограничена.

Симптомы: ожидаемыми проявлениями передозировки есть, прежде всего, усиление проявлений побочных эффектов. Следует учитывать, что высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в частности судороги. Возможны также почечные нарушения и удлинение протромбинового времени.

Лечение: симптоматическое. Следует поддерживать жизненные функции организма и водно-электролитный баланс, контролировать протромбиновое время и при необходимости назначать витамин К. В случае возникновения судорог – седативная терапия. Возможно проведение гемодиализа для усиления элиминации препарата, особенно пациентам с нарушениями функции почек.

Побочные реакции.

Комбинация сульбактама/цефоперазона обычно хорошо переносится. Большинство негативных реакций имеют легкую или умеренную степень тяжести.

Система крови и лимфатическая система: эозинофилия, гипопротромбинемия, нейтропения (связанная с длительным применением, обратимая), тромбоцитопения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита, анемия, кровотечение, дефицит витамина К, удлинение протромбинового времени.

Иммунная система: (эти реакции чаще встречаются у пациентов с аллергией, особенно на пенициллин): реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции (в т.ч. ларингоспазм, бронхоспазм, диспноэ, анафилактический шок), анафилактоидные реакции (включая шок).

Кожа и подкожные ткани: макулопапулезные высыпания, зуд, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит.

Нервная система: гиперестезия слизистой оболочки полости рта, беспокойство, головная боль, головокружение.

Сердечно-сосудистая система: васкулит, кровоизлияние (включая летальный исход), артериальная гипотензия, приливы, брадикардия/тахикардия, кардиогенный шок, остановка сердца.

Пищеварительный тракт: диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный энтероколит.

Гепатобилиарная система: транзиторное повышение уровней АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, билирубина в плазме крови, желтуха.

Мочевыделительная система: гематурия.

Общие проявления и нарушения, связанные со способом применения препарата: лихорадка, озноб, фасцикуляции, повышенная потливость, флебит в месте введения катетера, боль в месте инъекции.

Лабораторные показатели: повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови (временно), цилиндрурия, положительный прямой тест Кумбса.

Эффекты, обусловленные биологическим действием препарата: возможно развитие суперинфекции (в т.ч. кандидамикоз, микоз половых органов), вызванной резистентными микроорганизмами.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Аминогликозиды

Растворы препарата Цефопектам и аминогликозидов не следует смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Если комбинированная терапия препаратом Цефопектам и аминогликозидами необходима, следует применять их последовательную раздельную капельную инфузию с применением отдельной вторичной внутривенной трубочной системы, при этом первоначальную внутривенную трубочную систему следует тщательно промыть соответствующим раствором в перерыве между инфузиями указанных препаратов. Также целесообразно, чтобы в течение суток интервалы между введениями препарата Цефопектам и аминогликозидов были по возможности максимальными.

Раствор Рингера лактат

Первичное разведение раствором Рингера лактата не рекомендовано, поскольку эти препараты несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разведения, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении раствором Рингера лактата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лидокаин

Первичное разведение 2 % раствором лидокаина не рекомендуется, поскольку эти препараты несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разведения, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении 2 % раствором лидокаина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Упаковка.

По 1 флакону; по 1 флакону в пачке; по 5 флаконов в кассете, 1 кассета в пенале.

Категория отпуска. по рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.