

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦЕФСУЛ 2000
(CEFSUL 2000)

Склад:

діюча речовина: cefoperazone і sulbactam;

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

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Бета-лактамі антибіотики. Цефоперазон, комбінації.

Код АТС J01DD 62.

Клінічні характеристики.**Показання.***Монотерапія*

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт 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 малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Комбінована терапія

Зважаючи на широкий спектр антибактеріальної активності сульбактаму/цефоперазону, більшість інфекцій можливо адекватно лікувати цим антибіотиком у вигляді монотерапії. Однак за певних показань сульбактам/цефоперазон можна застосовувати сумісно з іншими антибіотиками. Якщо при цьому застосовуються аміноглікозиди, необхідно контролювати функції нирок протягом усього курсу терапії.

Противоказання.

Підвищена чутливість до антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду. Тяжка ниркова недостатність. Період вагітності (крім випадків крайньої необхідності у I триместрі) і годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням проводять шкірну пробу на підвищену чутливість до антибіотика.

У разі застосування лідокаїну як додаткового розчинника обов'язковим є проведення шкірної проби на чутливість до лідокаїну.

Дозу, спосіб введення та курс лікування встановлює лікар індивідуально залежно від тяжкості захворювання.

Вводять переважно внутрішньовенно (струминно або краплинно), в окремих випадках – внутрішньом'язово.

Застосування для лікування дорослих. Для застосування дорослим рекомендований такий добовий

Співвідношення	Цефсул 2000 (г)	Активність сульбактаму (г)	Активність цефоперазону (г)
1 : 1	2 - 4	1 - 2	1 – 2

Дози слід вводити кожні 12 годин у рівномірно розподіленій дозі.

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза препарату Цефсул 2000 може бути підвищена до 8 г при застосуванні 1:1 (тобто активність цефоперазону дорівнює 4 г). У пацієнтів, які отримують співвідношення 1:1, може виникнути необхідність додаткового окремого введення цефоперазону. Дози слід вводити кожні 12 годин у рівномірно розподіленій дозі.

Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму дорівнює 4 г.

Застосування при порушеннях функції печінки. Корекція дози може бути необхідною у випадках тяжкої обструкційної жовтяниці і тяжких захворювань печінки або коли ці обидві патології супроводжуються порушенням функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції печінки та супутніми порушеннями функції нирок необхідний контроль концентрації цефоперазону у плазмі крові і при потребі – відповідне коригування дози. У випадках відсутності ретельного контролю за концентрацією препарату в плазмі крові доза цефоперазону не має перевищувати 2 г на добу.

Застосування при порушеннях функції нирок. Дозовий режим при застосуванні препарату Цефсул 2000 для лікування пацієнтів зі значним зниженням функцій нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) підлягає корекції з 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 напівжиття цефоперазону у плазмі крові при гемодіалізі дещо зменшується. Таким чином, дозовий режим при застосуванні діалізу має підлягати корекції.

Застосування для лікування дітей. Для дітей рекомендований такий добовий дозовий режим препарату Цефсул 2000:

Співвідношення	Цефсул 2000 (мг/кг/добу)	Активність сульбактаму (мг/кг/добу)	Активність цефоперазону (мг/кг/добу)
1:1	40 - 80	20 - 40	20 – 40

Дози слід вводити кожні 6 - 12 годин у рівномірно розподіленій дозі.

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза може бути підвищена до 160 мг/кг при застосуванні співвідношення 1:1. Дозу слід вводити, розподіляючи її на 2 - 4 рівні дози. *Застосування для лікування немовлят.* Немовлятам 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин. Максимальна добова доза для немовлят не має перевищувати 80 мг/кг.

Внутрішньовенне застосування.

Спосіб розведення.

1 етап. Приготування первинного розчину.

Вміст флакону Цефсулу 2000 потрібно розчинити у стерильній воді для ін'єкцій у таких співвідношеннях:

Загальна доза (г)	Еквівалентна доза сульбактам + цефоперазон (г)	Об'єм розчинника (мл)	Максимальна кінцева концентрація (мг/мл)
2	1 + 1	8	125 + 125

Для проведення внутрішньовенних струминних ін'єкцій отриманий первинний розчин препарату Цефсул 2000 доводять розчинником до 20 мл і вводять повільно протягом не менше 3 хв.

Готовий первинний розчин препарату Цефсул 2000 можна зберігати протягом 24 години при

температурі від 2 °С до 8 °С. При наявності в рідині видимої зависі отриманий розчин не використовують.

2 етап. Приготування вторинного розчину.

Для проведення внутрішньовенних краплинних інфузій отриманий первинний розчин Цефсул 2000 додають до розчинника (0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози (декстрози) або розчин Рінгера) до отримання загальної концентрації препарату Цефсул 2000 до 20 мг/мл у загальному об'ємі розчинника:

Загальна доза препарату, г	Еквівалентна доза цефоперазон + сульбактам, (г)	Об'єм розчинника (мл)	Максимальна кінцева концентрація, мг/мл
2	1,0 + 1,0	100,0	10 + 10
2	1,0 + 1,0	250,0	4 + 4
2	1,0 + 1,0	500,0	2 + 2

Готовий вторинний розчин препарату Цефсул 2000 вводять внутрішньовенно краплинно протягом 15 - 60 хв.

Розчин Рінгера лактат є прийнятним розчином для розведення при внутрішньовенній інфузії, але не для первинного розведення.

Внутрішньом'язове застосування. Лідокаїну гідрохлорид є прийнятним розчином для розведення при внутрішньом'язовому застосуванні, але не для первинного розведення.

Для проведення внутрішньом'язової ін'єкції розведення лікарського засобу проводять у два етапи. Спочатку вміст флакона розводять у 4 мл стерильної води для ін'єкцій, а потім у цей розчин додають 1 мл 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Водять повільно та глибоко у великий сідничний м'яз або у передню поверхню стегна.

Цефсул 2000 сумісний з водою для ін'єкцій, 5 % розчином глюкози (декстрози) у 0,225 % розчині натрію хлориду та 5 % розчином глюкози (декстрози) в ізотонічному розчині натрію хлориду у концентраціях від 10 мг цефоперазону та 10 мг сульбактаму на 1 мл і до 125 мг цефоперазону та 125 мг сульбактаму на 1 мл.

Побічні реакції.

Зазвичай Цефсул 2000 добре переноситься. Більшість побічних ефектів слабо або помірно виражені та не потребують відміни препарату.

З боку травної системи: нудота, блювання та діарея. Можливий розвиток псевдомембранозного коліту.

Алергічні реакції: свербіж, кропив'янка, макулопапульозний висип по тілі, синдром Стівенса-Джонсона. Можливий розвиток анафілактичного шоку.

З боку системи крові: оборотна нейтропенія, позитивний прямий тест Кумбса. Можливе зниження рівня гемоглобіну або гематокриту, еозинофілія, тромбоцитопенія, гіпопротромбінемія, лейкопенія, лімфопенія.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, васкуліт.

Зміна лабораторних показників: тимчасове підвищення функціональних печінкових проб - активності АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази та рівня білірубину у сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини крові, дуже рідко – підвищення рівня креатиніну, циліндрурія, гематурія.

Загальні прояви: головний біль та запаморочення, гарячка, озноб, фасцикуляції, підвищена пітливість, відчуття припливу крові.

Місцеві реакції: біль, ущільнення у місці введення, дуже рідко – флебіт після внутрішньовенного введення.

Інші: розвиток кандидозу, кольпіту.

Передозування.

Можливий розвиток оборотної енцефалопатії, судом.

Лікування. Специфічного антидоту немає. Проводять симптоматичну терапію. Ефективним є проведення гемодіалізу або перитонеального діалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Експериментальних даних ембріотоксичної та тератогенної дій препарату Цефсул 2000 не отримано. Сульбактам і цефоперазон проникають крізь плацентарний бар'єр. Допускається застосовувати препарат у I триместрі вагітності лише у випадку крайньої необхідності. Цефсул 2000 виділяється в грудне молоко, тому у період лікування слід утриматись від годування груддю.

Діти.

Застосовують дітям з перших днів життя, розраховуючи дозу препарату на кілограм маси тіла та враховуючи тяжкість стану пацієнта і його вік.

З обережністю призначають новонародженим та недоношеним дітям.

При застосуванні новонародженим, особливо недоношеним, та грудним дітям може виникати періодичне та оборотне порушення діяльності нирок, печінки та кровотворної системи.

Особливості застосування.

При можливості до початку лікування потрібно визначити чутливість збудників інфекції до препарату.

Гіперчутливість. Особливо обережно призначати препарат хворим з гіперчутливістю до пеніцилінів. Існують повідомлення про розвиток тяжких, а інколи і фатальних анафілактичних реакцій у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамами або цефалоспоринами. Виникнення таких реакцій більш імовірно в осіб з відомою гіперчутливістю до багатьох алергенів в анамнезі. При розвитку алергічних реакцій необхідно негайно відмінити препарат та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування невідкладної терапії.

Порушення балансу мікрофлори кишечника. При тривалому застосуванні може змінюватись мікрофлора товстого кишечника та виникати ріст резистентних мікроорганізмів (гриби роду *Candida*).

Порушення згортальної системи крові. Може розвиватися дефіцит вітаміну К. Групу ризику складають пацієнти з обмеженим харчуванням, порушенням всмоктування (наприклад, при муковісцидозі) та у пацієнтів, котрі довгий час перебувають на парентеральному харчуванні. У таких пацієнтів потрібно контролювати протромбіновий час. Відповідний контроль потрібно забезпечувати пацієнтам, котрі отримують терапію антикоагулянтами. У даних випадках потрібно додатково призначити вітамін К.

Порушення функції нирок. Особливо обережно слід призначати препарат хворим з нирковою недостатністю. У пацієнтів з порушенням функції нирок різного ступеня тяжкості при застосуванні препарату Цефсул 2000 загальний кліренс сульбактаму тісно корелює з кліренсом креатиніну. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок відбувається значне подовження періоду напіввиведення сульбактаму. Гемодіаліз істотно впливає на період напіввиведення, загальний кліренс та об'єм розподілення сульбактаму.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки у вигляді тяжкої обтураційної жовтяниці та інших тяжких захворювань печінки або/з порушенням функції нирок може знадобитися корекція дози препарату. При порушенні функції печінки та супутнім порушенням функції нирок необхідно контролювати концентрацію цефоперазону у плазмі крові та за необхідності – проводити відповідну корекцію дози. У випадках неможливості регулярного контролю концентрації препарату у плазмі крові загальна доза цефоперазону не має перевищувати 2 г за добу.

Під час лікування препаратом можливі хибнопозитивні результати при визначенні концентрації глюкози у сечі неферментними методами та при постановці реакції Кумбса. При лікуванні препаратом Цефсул 2000 слід утримуватися від вживання алкогольних напоїв.

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

Вплив малоімовірний.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату Цефсул 2000 із препаратами, що знижують агрегацію тромбоцитів, та антикоагулянтами (нестероїдні протизапальні засоби, саліцилати, сульфінпіразон, гепарин) або тромболітиками підвищує ризик розвитку кровотечі. При вживанні пробенециду знижується канальцева секреція препарату Цефсул 2000 у нирках. Під час лікування даним препаратом не бажано призначати алопуринол і ампіцилін через значне збільшення частоти виникнення шкірних висипів.

При необхідності комбінованої терапії препаратом Цефсул 2000 та аміноглікозидом її проводять дробно внутрішньовенним введенням обох препаратів з використанням двох окремих внутрішньовенних

катетерів або за умови адекватного промивання їх відповідними розчинниками між введеннями послідовних доз препаратів.

Вживання алкоголю під час застосування препарату Цефсул 2000 може призвести до розвитку дисульфірамоподібної реакції.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цефсул 2000 – комбінований препарат, який включає напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління та інгібітор β -лактамаз із широким спектром дії, призначений для парентерального застосування.

Цефсул 2000 чинить бактерицидну дію шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани у стадії активного розмноження мікроорганізмів. Препарат активний стосовно більшості грампозитивних та грамнегативних бактерій, аеробних і анаеробних мікроорганізмів та синьогнійної палички. Стійкий щодо більшості β -лактамаз грампозитивних і грамнегативних бактерій.

Комбінація сульбактаму та цефоперазону активна щодо всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, при використанні останньої комбінації відбувається синергізм дії її компонентів (зниження МПК приблизно у 4 рази, порівнюючи з МПК для кожного її компонента окремо) по відношенню до 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 стосовно широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів:

грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (штами, що продукують або не продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (особливо *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний стрептокок групи А); *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний стрептокок групи В), більшість інших видів бета-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* (в основному *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (в основному *Proteus rettgeri*), *Providencia spp.*, *Serratia spp.* (у тому числі *S. marcescens*), *Salmonella spp.* та *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* та деякі види *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми:

грамнегативні бацили (включно *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* та *Fusobacterium spp.*); грампозитивні та грамнегативні коки (включно *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*);

грампозитивні бацили (включно *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.* та *Lactobacillus spp.*).

Фармакокінетика. Після 5-хвилинного внутрішньовенного введення препарату Цефсул 2000 (1 г сульбактаму, 1 г цефоперазону) середнє значення максимальних концентрацій у сироватці крові досягається миттєво і становить 130,2 та 236,8 мкг/мл відповідно. Після внутрішньом'язового введення 1 г цефоперазону максимальна концентрація препарату в сироватці крові досягається протягом 1 години після ін'єкції та становить 65 мкг/мл.

Зв'язок з білками плазми крові становить близько 38 %.

Цефоперазон досягає терапевтичних концентрацій у всіх тканинах та біологічних рідинах організму.

Концентрація цефоперазону у жовчі досягає максимального рівня зазвичай через 1 - 3 години після введення препарату Цефсул 2000 в організм людини та становить від 66 мкг/мл через 30 хв до 6000 мкг/мл через 3 години після внутрішньовенного введення 2 г цефоперазону пацієнтам, які не мають закупорки жовчних шляхів. Дана концентрація перевищує за цей проміжок часу концентрацію цефоперазону у крові у 100 разів.

Концентрація цефоперазону у сечі через 12 годин після введення у різних дозах та різними способами у пацієнтів з нормальною функцією нирок становить у середньому 20 - 30 % від введеної дози. Після внутрішньовенного введення 2 г цефоперазону концентрація у сечі становила понад 2200 мкг/мл та досягала даного рівня через 15 хв після введення.

Після внутрішньом'язового введення 2 г цефоперазону концентрація у сечі становила приблизно 1000 мкг/мл.

Період напіввиведення препарату Цефсул 2000 з крові становить близько 2 годин незалежно від способу введення. Приблизно 84 % цефоперазону та 25 % сульбактаму у незмінному вигляді

виводиться нирками. Середній період напіввиведення цефоперазону становить 1,7 години, а сульбактаму – 1 годину.

У дітей значення періоду напіввиведення цефоперазону складає від 1,44 до 1,88 години, сульбактаму – від 0,91 до 1,42 години.

Фармакокінетичний профіль сульбактаму змінюється при використанні гемодіалізу. Період напіввиведення цефоперазону з плазми крові при гемодіалізі зменшується.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки (захворювання гепатобіліарної системи, у тому числі обструкція жовчних шляхів) період напіввиведення цефоперазону з плазми крові подовжується та одночасно підвищується його екскреція з сечею.

У пацієнтів з печінково-нирковою недостатністю цефоперазон може накопичуватися у плазмі крові.

Виводиться Цефсул 2000 з організму в основному з жовчю, 25 % виводиться нирками. Сульбактам виводиться у незміненому вигляді, близько 75 - 85 % – протягом 8 годин із сечею.

Повторне введення препарату здоровим пацієнтам не призводить до кумуляції.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Розчини препарату Цефсул 2000 та аміноглікозидів не можна змішувати безпосередньо, оскільки між ними існує фізична несумісність.

Первинне розведення препарату Цефсул 2000 розчином Рінгера лактат та 2 % розчином лідокаїну не рекомендується у зв'язку з несумісністю.

Слід уникати початкового розведення препарату 2 % розчином лідокаїну гідрохлориду через їх несумісність.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в щільно закритій упаковці, не допускаючи потрапляння прямого сонячного світла при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Скляний флакон 20 мл тип III, герметично закритий за допомогою алюмінієвого ущільнення з сірою пробкою з бутильованої гуми. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

«Векста Лабораторієз», Індія.

Місцезнаходження.

Плот № А2/4003, ГІДЦ Естейт, Анклешвар-393002, Гуджерат, Індія.