

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

СУЛЬЦЕФ (SULCEF)

Склад:

діючі речовини: 1 флакон містить 1 г сульбактаму натрію та 1 г цефоперазону натрію (у співвідношенні 1:1);

допоміжні речовини: відсутні.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Цефоперазон, комбінації. Код АТС J01D D62.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування нижчеперелічених інфекцій, що спричинюються чутливими мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт і 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.

Противоказання. Сульцеф протипоказано пацієнтам з алергією на сульбактам, цефоперазон або будь-який цефалоспориновий антибіотик.

Спосіб застосування та дози. Розчин Сульцефу можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно та у вигляді внутрішньовенних інфузій.

Для приготування розчинів для внутрішньом'язового введення рекомендується використовувати розчин лідокаїну. Розчин готують з використанням стерильної води для ін'єкцій та 2% розчину лідокаїну. Розчин лідокаїну є прийнятним розчином для розведення при внутрішньом'язовому введенні, але не для первинного розведення.

Для внутрішньовенної ін'єкції вміст флакона, що містить Сульцеф, розводять за допомогою будь-якого сумісного розчинника. Сульбактам/цефоперазон сумісний з водою для ін'єкцій, 5% розчином глюкози, 0,9% розчином натрію хлориду. Вводять протягом щонайменше 3 хвилин.

Для внутрішньовенної краплинної інфузії вміст кожного флакона, що містить Сульцеф, слід розчинити у відповідній кількості 5% розчину декстрози у воді, 0,9% розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій, а потім перед застосуванням розвести до 20 мл аналогічним розчином з подальшим введенням протягом 15-60 хвилин. Розчин Рінгера лактата є прийнятним розчином для розведення Сульцефу при внутрішньовенній інфузії, але не для первинного розведення.

Дорослі. Рекомендована доза для дорослих 2-4 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. При тяжких інфекціях добова доза Сульцефу може бути збільшена до 8 г при застосуванні 1:1. У пацієнтів, що отримують співвідношення 1:1, може виникнути необхідність додаткового окремого введення цефоперазону. Звичайно курс лікування становить 7 днів, однак при тяжкій інфекції курс лікування може становити до 14 днів.

Діти. Рекомендована схема дозування Сульцефу для дітей – 40-80 мг/кг/доба кожні 6-12 годин у рівномірно розподіленій дозі. При тяжких інфекціях добова доза може бути підвищена до 160 мг/кг/доба при застосуванні співвідношення 1:1. Дозу слід вводити розподіляючи її на 2-4 рівні дози.

Немовлята. Немовлятам 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 год. Максимальна добова доза для немовлят не повинна перевищувати 80 мг/кг/доба.

Для літніх пацієнтів схема дозування повинна підбиратися індивідуально.

Застосування при порушеннях функції нирок. Для лікування пацієнтів із значним зниженням функцій нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозовий режим при застосуванні Сульцефу 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). 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 в плазмі при гемодіалізі дещо зменшується. Таким чином, дозовий режим при застосуванні діалізу повинен підлягати корекції.

Застосування при порушеннях функції печінки. У пацієнтів з порушеннями функції печінки та супутніми порушеннями функції нирок необхідний контроль концентрації цефоперазону в плазмі і при потребі – відповідна корекція дози. У випадках відсутності ретельного контролю за концентрацією препарату в плазмі доза цефоперазону не повинна перевищувати 2 г на добу.

Побічні реакції. Сульцеф загалом добре переноситься. Більшість побічних ефектів слабо або помірно виражені та не впливають на продовження лікування. При застосуванні виявлені нижченаведені побічні ефекти:

З боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль. Цефоперазон може вступати у конкурентні відносини з білірубінном за зв'язок з альбуміном, у зв'язку з цим новонароджених з жовтяницею може підвищуватись ризик білірубінової енцефалопатії.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота і блювання.

З боку крові: Зустрічалися випадки незначного зменшення кількості нейтрофілів. можливий розвиток оборотної нейтропенії. Може спостерігатися зниження рівня гемоглобіну або гематокриту, випадки еозинofilії, тромбоцитопенії і гіпопротромбінемії, лейкопенії, кровотечі, дефіцит вітаміну К.

Порушення серцево-судинні: гіпотензія, васкуліт.

Печінкові прояви: відмічалось мінливе підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази білірубину.

Алергічні реакції: анафілактична реакція, синдром Стівенса-Джонсона, кропив'янка.

З боку сечовидільної системи: гематурія.

Місцеві прояви: зрідка може відмічатися біль та подразнення у місці ін'єкції.

Передозування. Передозування препарату може спричинювати прояви, що являють собою посилення проявів його побічних ефектів. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричинювати неврологічні реакції, зокрема судом. Передозування препарату може спричинювати також прояви ниркових порушень та подовження протромбінового часу.

Лікування повинне бути підтримуючим та симптоматичним для підтримання життєвих функцій та водно-електролітного балансу. Необхідно контролювати протромбіновий час та при необхідності призначати вітамін К. У разі виникнення судом – седативна терапія. Оскільки цефоперазон і сульбактам виділяються із системи циркуляції шляхом гемодіалізу, ця процедура може посилювати елімінацію препарату з організму у випадку передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Застосування в період вагітності та годування груддю. Сульбактам і цефоперазон проникають

крізь плацентарний бар'єр. Однак всебічних досліджень з відповідним контролем у вагітних жінок не проводилося. Не слід приймати препарат в період вагітності, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

З грудним молоком виділяється тільки невелика частка введеної дози сульбактаму та цефоперазону. Хоча обидва препарати проникають у грудне молоко незначною мірою, при призначенні Сульцефу жінкам, які годують груддю, слід виявляти обережність.

Діти. Сульцеф ефективно застосовується у немовлят. Однак всебічних досліджень застосування у недоношених немовлят або новонароджених не проводилося. Тому перед початком лікування недоношених немовлят або новонароджених слід ретельно оцінити потенціальну користь та можливий ризик терапії.

Особливості застосування. Гіперчутливість. Під час лікування препаратом були описані серйозні алергічні (анафілактичні) реакції. Такі реакції частіше зустрічаються у пацієнтів, які мають множинні випадки алергічних реакцій в анамнезі. Відомі також випадки тяжких реакцій у хворих, в анамнезі яких спостерігались реакції надчутливості до пеніцилінів. У разі розвитку алергічної реакції слід відмінити застосування препарату та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування невідкладної терапії, зокрема введення адреналіну. За показаннями можливо застосування оксигенотерапії, внутрішньовенного введення кортикостероїдів, забезпечення прохідності дихальних шляхів, включаючи інтубацію.

Загальні перестороги. Як і при застосуванні інших антибіотиків, лікування цефоперазоном у деяких пацієнтів може призводити до розвитку дефіциту вітаміну К. Механізм цього явища, ймовірно, пов'язаний із пригніченням кишкової мікрофлори, що в нормі синтезує даний вітамін. Таким чином, група ризику включає пацієнтів з обмеженим харчуванням, порушенням всмоктування (наприклад при фіброзі жовчного міхура) та осіб, що тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. У таких пацієнтів треба контролювати протромбіновий час. Аналогічний контроль слід здійснювати у пацієнтів, що отримують терапію антикоагулянтами. У зазначених випадках слід призначати прийом екзогенного вітаміну К.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале лікування Сульцефом може призвести до посиленого росту резистентної мікрофлори. У процесі лікування над пацієнтами необхідно встановити ретельний контроль. Якщо розвивається суперінфекція, препарат слід відмінити та/або призначити відповідну терапію.

Під час тривалої терапії препаратом рекомендується періодично контролювати показники функцій внутрішніх органів, включаючи нирки, печінку та систему кровотворення.

Застосування при порушеннях функції печінки. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із хворобами печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напівжиття цефоперазону в плазмі звичайно подовжується, а виділення із сечею збільшується. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки в жовчі виявляються терапевтичні концентрації цефоперазону, а період напівжиття в плазмі збільшується в 2-4 рази. У випадках тяжкої обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких хвороб печінки або при наявності супутніх порушень функції нирок може бути необхідною корекція дози.

При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 72 годин після лікування цефоперазоном відмічалися такі реакції, як почервоніння обличчя, пітливість, головний біль, тахікардія. Тому під час застосування препарату та в наступні 3 дні після його відміни, слід утримуватися від вживання спиртних напоїв.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами невідомий.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Аміноглікозиди: при одночасному використанні з

Сульцефом можуть виникати нефротоксичні реакції. Тому необхідно уникати одночасного їх застосування у пацієнтів з нирковими захворюваннями. Однак, якщо ці групи антибактеріальних агентів повинні бути застосовані одночасно, потрібно контролювати нефротоксичність. Якщо комбінована терапія Сульцефу та аміноглікозидами є необхідною, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію з застосуванням окремої вторинної внутрішньовенної трубкової системи, при цьому первинна внутрішньовенна трубкова система повинна бути ретельно промита відповідним розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями Сульцефу та аміноглікозидів були по можливості якнайтривалішими.

Анти-коагулянти: одночасне застосування з кумарином, похідними інданіону, гепарином, тромболітичними агентами може збільшувати ризик кровотечі. Якщо є порушення згортання крові, така терапія повинна назначатися з обережністю. Дозу антикоагулянтів необхідно регулювати протягом та після лікування Сульцефом для підтримки потрібного рівня згортання крові.

Канальцеві діуретики: їх комбінації з Сульцефом можуть спричинити нефротоксичність. Тому необхідно уникати одночасного їх застосування у пацієнтів з нирковими захворюваннями.

Алкоголь (етанол): при вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 72 годин після лікування цефоперазоном відмічалися дисульфіромоподібні реакції. Тому пацієнти повинні уникати вживання алкоголю, алкоголь вмісних препаратів протягом лікування Сульцефом та впродовж 72 годин після його закінчення.

Лабораторні тести: хибно позитивна реакція на глюкозу в сечі може бути виявлена при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга.

У деяких осіб в процесі лікування може виявитися позитивний прямий тест Кумбса.

Сульцеф фізично несумісний з аміноглікозидами, аміфостиним, філграстимом, лабеталолом, мепередином, нікордипіном, ондансетроном, перфеназином, прометазином, сарграмостином, вінорелбіном.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Антибактеріальним компонентом сульбактаму/цефоперазону є цефоперазон – цефалоспорин третьої генерації, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани. Сульбактам не має реальної антибактеріальної активності, крім дії проти Neisseriaceae та Acinetobacter. Однак біохімічні дослідження на безклітинних бактеріальних системах виявили наявність у сульбактамі властивостей необоротного пригнічення найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Потенціал сульбактаму щодо попередження деструкції пеніцилінів та цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами підтверджений на цілісних штамах резистентних мікроорганізмів, в яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами та цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими пеніцилінзв'язуючими білками, чутливі мікроорганізми стають більш вразливими до дії сульбактаму/цефоперазону, ніж до дії одного цефоперазону.

Комбінація сульбактаму та цефоперазону є активною проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, при застосуванні зазначеної комбінації спостерігається синергізм дії її компонентів (зниження мінімальних концентрацій комбінації, що пригнічують мікроорганізми приблизно в 4 рази порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо) проти таких мікроорганізмів:

Haemophilus influenzae;

види *Bacteroides* sp.;

Staphylococcus sp. ;

Acinetobacter calcoaceticus;

Enterobacter aerogens;

Escherichia coli;

Proteus mirabilis;

Klebsiella pneumoniae;

Morganella morganii;
Citrobacter freundii;
Enterobacter cloacae;
Citrobacter diversus.

Сульбактам/цефоперазон проявляє *in vitro* активність проти широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів.

Грампозитивні мікроорганізми:

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

Грамнегативні мікроорганізми:

Escherichia coli;
види Klebsiella;
види Enterobacter;
види Citrobacter;
Haemophilus influenzae;
Proteus mirabilis;
Proteus vulgaris;
Morganella morganii (переважно Proteus morganii);
Providencia rettgeri (переважно 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 препарату сульбактам/цефоперазон, виводиться через нирки. Більшість дози цефоперазону виводиться з жовчю. Після введення сульбактаму/цефоперазону середній термін напівжиття сульбактаму дорівнює 1 година, 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 130,2 та 236,8 мкг/мл. Це свідчить про більший об'єм розподілу сульбактаму ($V_d=18,0-21,61$) порівняно з розподілом цефоперазону ($V_d = 10,2-11$).

І сульбактам, і цефоперазон підлягають інтенсивному розподілу в тканинах і рідинах організму, включаючи жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, фалопієві труби, яєчники, матку та інші.

Дані щодо будь-якої фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефоперазоном при їх сумісному

застосуванні у формі препарату сульбактаму/цефоперазону відсутні.

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

Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. Період напівжиття цефоперазону в сироватці і виділення з сечею звичайно подовжуються у пацієнтів з хворобами печінки та/або обструкцією жовчних шляхів. Навіть у випадках тяжкого порушення функції печінки кількість препарату в жовчі досягає терапевтичної концентрації в той час, як період напівжиття препарату в сироватці збільшується лише в 2-4 рази.

Середній термін напівжиття цефоперазону коливався від 1,6 до 2,4 години, він подовжується від 4,3 до 11 годин при жовчній обструкції. У недоношених немовлят він становить 6,9 годин, а у дітей віком від 2 місяців до 11 років – 2,2 години. Середній термін напівжиття сульбактаму – від 0,91 до 1,42 години.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність. Використовувати тільки рекомендовані розчинники.

Термін придатності. 2 роки.

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

Розведені розчини придатні для застосування при зберіганні в умовах температури 2-8°С.

Упаковка. Порошок у флаконах по 2 г № 1, 10, 50 та 100.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. “Медокемі ЛТД”.

Місцезнаходження. Мічалакі Ераклеос Стр., Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Лімассол, Кіпр, 4101.