

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
СУЛЬБАКТОМАКС
SULBASTOMAX

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: білий с опалесценцією жовтого/ кремового кольору кристалічний порошок;

склад: 1 флакон 20 мл (1,5 г) містить: цефтріаксону (у вигляді цефтріаксону натрію) 1000 мг, сульбактаму (у вигляді сульбактаму натрію) 500 мг;

1 флакон 10 мл (0,75 г) містить: цефтріаксону (у вигляді цефтріаксону натрію) 500 мг, сульбактаму (у вигляді сульбактаму натрію) 250 мг;

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Форма випуску.

Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Цефтріаксон, комбінації. Третя генерація цефалоспоринів. Код АТС J01D.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка: Цефтріаксон натрію - цефалоспориновий антибіотик III покоління. Діє бактерицидно, за рахунок пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій. Цефтріаксон ацетилює мембранні транспептидази, порушуючи перехресну зшивку пептидогліканів, що порушує міцність клітинної стінки бактерій. Має широкий спектр протимікробної дії, що включає аеробні та анаеробні грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми.

Сульбактам натрію - похідне основного ядра пеніциліну. Є необоротним інгібітором β -лактамаз і призначений для парентерального застосування. За хімічною структурою являє собою натрію пеніцилінату сульфону. Сульбактам виявляє власну антимікробну активність у відношенні *A. calcoaceticus* (МПК=1 мг/л), *P. acidovorans* (2 мг/л), *N. gonorrhoeae* (0,39 мг/л) і *N. meningitidis* (менше 0,5 мг/л), а також у відношенні деяких анаеробів. У біохімічних дослідженнях з використанням бактеріальних систем, що не містять клітинного матеріалу, було показано, що сульбактам є необоротним інгібітором більшості основних β -лактамаз (як плазмідних, так і хромосомних), що виробляються стійкими до дії β -лактамних антибіотиків мікроорганізмами. Здатність сульбактаму запобігати інактивації цефалоспоринів ферментами мікроорганізмів була підтверджена у дослідженнях з використанням резистентних штамів, у відношенні яких сульбактам виявляє синергізм з цефалоспоринами. Сульбактам також зв'язується з деякими білками, що зв'язують цефтріаксон, тому Сульбактомакс часто виявляє більш виражену дію на штами, чутливі до цефтріаксону, ніж сам цефтріаксон. Особливість дії сульбактаму полягає в тому, що під час розпаду його молекули відбувається руйнування ферменту (цефтріаксонази).

Активний проти таких мікроорганізмів: грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (також і штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermitis*, коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолітичний, група А), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолітичний, група В), β -гемолітичні стрептококи (група ні А, ні В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

За рахунок вмісту сульбактаму виявляє більшу активність відносно *Staphylococcus spp.*

метіцилін стійкі стафілококи є стійкими також і до цефалоспоринів, включаючи цефтріаксон (стрептококи та ентерококи групи Д, також *Enterococcus faecalis*).

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалігеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter spp.* (інші), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (також і стійкі до ампіциліну та β -лактамазопродукуючі штами), *Haemophilus*

parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis (раніше називалася Branhamella catarrhalis) також і β -лактамазопродукуючі штами, Moraxella osloensis, Moraxella spp. (інші), Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas spp. (інші), Providentia rettgeri, Providentia spp. (інші), Salmonella typhi, Salmonella spp. (нетифоїдні), Serratia marcescens, Serratia spp. (інші), Shigella spp., Vibrio spp., Yersinia enterocolitica, Yersinia spp. (інші).

Treponema pallidum чутлива до цефтріаксону *in vitro* і в експериментах на тваринах. Клінічні дослідження свідчать, що цефтріаксон має достатню ефективність відносно первинного і вторинного сифілісу.

За рахунок вмісту сульбактаму виявляє більшу активність, ніж окремо цефтріаксон, щодо Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.

Полірезистентні штами (до пеніциліну, цефалоспоринів та аміноглікозидів) можуть бути стійкими також і до сульбактомаксу.

Анаероби: Clostridium spp. (крім C. difficile), Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium spp. (інші), Gaffkia anaerobica (раніше називалася Peptococcus), Peptostreptococcus spp. За рахунок вмісту сульбактаму виявляє більшу, ніж окремо цефтріаксон, активність щодо Bacteroides spp.

Фармакологічна сумісність цефтріаксон/сульбактам вивчалися під час декількох дослідженнях, в яких було доведено відсутність фармакологічної взаємодії компонентів. Подібні результати були отримані при дослідженні комбінацій сульбактама з іншими бета-лактамними антибіотиками: цефеперазоном, ампіциліном, амоксициліном, піперациліном, тому дозування проводиться виходячи з кратності введення антибіотика - цефтріаксон/сульбактам 1-2 рази на добу.

Фармакокінетика цефтріаксону: Період напіввиведення у здорових дорослих добровольців становить близько 8 годин. У немовлят до восьмиденного віку і у людей похилого віку середній період напіввиведення приблизно вдвічі більший. У дорослих 50 - 60% цефтріаксону виділяється в незмінній формі із сечею, а 40 - 50% - також у незмінній формі з жовчю. Під впливом кишкової флори цефтріаксон перетворюється в неактивний метаболіт. У немовлят приблизно 70% введеної дози виділяється нирками. При нирковій недостатності або при патології печінки у дорослих фармакокінетика цефтріаксону майже не змінюється, напівперіод елімінації подовжується неістотно. При порушенні функції нирок збільшується виділення з жовчю, а якщо має місце патологія печінки, то збільшується виділення цефтріаксону нирками. Цефтріаксон оборотно зв'язується з альбуміном і це зв'язування обернено пропорційне концентрації: наприклад, при концентрації препарату в сироватці крові менш 100 мг/л зв'язування цефтріаксону з білками становить 95%, а при концентрації 300 мг/л тільки 85%. Завдяки більш низькому вмісту альбумінів у інтерстиціальній рідині концентрація цефтріаксону в ній вища, ніж у сироватці крові. Як сульбактам, так і цефтріаксон добре розподіляються в різних тканинах і рідинах організму.

Фармакокінетика сульбактаму: після внутрішньом'язового введення 0,5 г сульбактаму максимум його в крові спостерігається на 30 хв після введення. Біодоступність внутрішньом'язових та внутрішньовенних доз однакова. Період напіввиведення з крові сульбактаму становить 1 годину. До 85% сульбактаму виводиться з сечею протягом 8 годин після введення. Близько 38% сульбактаму оборотно зв'язується з білками плазми крові. Даних про наявність будь-якої фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефтріаксоном при введенні сульбактомаксу немає.

При повторному застосуванні значущих змін фармакокінетичних параметрів обох компонентів сульбактомаксу не відзначено. При введенні препарату кожні 8 - 12 год кумуляції не відзначалося.

Проникнення в спинномозкову рідину: цефтріаксон проникає в спинномозкову рідину після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення, концентрація препарату в лікворі вища у пацієнтів з менінгітом, ніж у здорових. У немовлят і в дітей при запаленні мозкової оболонки цефтріаксон також проникає в ліквор, у випадку бактеріального менінгіту в середньому 17% від концентрації препарату в сироватці крові дифундує в спинномозкову рідину, що приблизно в 4 рази більше, ніж при асептичному менінгіті. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтріаксону в дозі 50 - 100 мг/кг маси тіла концентрація в спинномозковій рідині перевищує 1,4 мг/л.

У дорослих, хворих на менінгіт, через 2 - 25 годин після введення цефтріаксону в дозі 50 мг/кг маси тіла концентрація цефтріаксону багаторазово перевищувала мінімальну дозу, що необхідна для пригнічення бактеріальних збудників менінгіту.

Показання для застосування.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту, абсцес легенів, загострення хронічних захворювань легеневиx шляхів, кістозний фіброз, пневмонія); інфекції ЛОР-органів (гострі отити та хронічні отити, гострі синусити та хронічні синусити); інфекції шкіри та її придатків,
- інфекції сечовидільної системи та ускладнені інфекції сечовидільної системи (гострий та хронічний пієлонефрит, гострий та хронічний простатит, гострий та хронічний цистит; гострий та хронічний уретрит, гострий та хронічний ендocerвіцит, інші гострі та хронічні захворювання сечовидільної системи, у тому числі з ускладненнями);
- урогенітальні інфекції: ендометрит, параметрит, сальпінгофорит (інфікування *Neisseria gonorrhoeae*, анаеробною та аеробною флорою; у випадку виявлення *Chlamydia trachomatis*, так як Сульбактомакс не діє на цього збудника, потрібно додатково призначити протихламідійні засоби);
бактеріальна септицемія;
інфекції кісток і суглобів (остеомиєліт, артрит);
інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, холецистит);
бактеріальний менінгіт;
профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

Також препарат застосовується для лікування вторинних інфекцій у хворих з ослабленим імунітетом, у тому числі в онкологічних хворих.

Застосування в педіатрії:

рекомендується для використання у дітей від 1 місяця та старше.

Спосіб застосування та дози.

Розчини готують безпосередньо перед застосуванням. Після додавання розчинника потрібно візуально оцінити повноту розчинення.

Сульбактомакс можна застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Добова доза для дорослих становить 1,5 г - 3 г сульбактомаксу (залежно від типу і тяжкості інфекції). Дозу 3 г рекомендується вводити внутрішньовенно у вигляді інфузії. Максимальна добова доза для дорослих не повинна перевищувати 6 г (4 г цефтріаксону та 2 г сульбактаму), розподілених на два введення у рівній кількості.

Для лікування тяжких інфекцій у дітей (крім менінгіту) рекомендована добова доза із розрахунку становить 50-70 мг/кг маси тіла цефтріаксону (але не більше 2 г)/25-35 мг/кг маси тіла сульбактаму (але не більше 1 г) у два введення, через кожні 12 год. Для лікування менінгіту потрібне перше введення "ударної" дози із розрахунку 100 мг/кг маси тіла цефтріаксону/50 мг/кг маси тіла сульбактаму, подальше лікування слід проводити добовою дозою із розрахунку 75 мг/кг маси тіла цефтріаксону/37,5 мг/кг маси тіла сульбактаму, але не більше із розрахунку 4 г цефтріаксону/2 г сульбактаму (по 2 введення через кожні 12 год.). Рекомендована тривалість лікування – 7 - 14 днів.

При бактеріальному менінгіту у дітей молодшого віку (старше 1 місяця) початкова доза становить 100 мг/кг маси тіла цефтріаксону/50 мг/кг маси тіла сульбактаму один раз на день (максимально 4 г цефтріаксону/2 г сульбактаму). У випадку, коли вдається виділити патогенний мікроорганізм і визначити його чутливість, дозу можна зменшити. Рекомендовані такі терміни лікування бактеріального менінгіту у дітей:

Збудник

Тривалість лікування

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів
Enterobacteriaceae	10 - 14 днів

Для лікування отиту рекомендована доза сульбактомаксу становить з розрахунку 50 мг/кг цефтріаксону одноразово внутрішньом'язово (але не більше як 1 г цефтріаксону). Тривалість терапії при більшості інфекцій становить 4 - 14 діб, але при ускладнених або хронічних інфекціях може виникнути потреба у більш тривалому лікуванні.

Для лікування неускладненої гонококової інфекції рекомендується одноразове внутрішньом'язове введення 750 мг сульбактомаксу. Тривалість лікування при ускладненій гонорей визначається лікарем. Передопераційна профілактика при хірургічних втручаннях – 1,5 г - 3 г сульбактомаксу одноразово за 40-60 хв до операції.

При інфекціях, викликаних *Streptococcus pyogenes*, лікування повинно тривати 7 - 10 діб. Корекція дози у хворих з порушенням функцій печінки або нирок не потрібна; проте у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (при проведенні гемодіалізу) або при одночасній недостатності функцій печінки і нирок необхідний моніторинг концентрації препарату в крові.

Внутрішньовенне введення. Сульбактомакс застосовується внутрішньовенно у вигляді інфузії протягом 30 хв та більше.

Для внутрішньовенного введення препарат розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій або ізотонічному розчині натрію хлориду (5% розчині глюкози). До флакона з сухою речовиною потрібно додати 5-10 мл води для ін'єкцій, або іншого рекомендованого розчинника. Після візуального контролю повноти розчинення отриманий об'єм розчину переносять до флакона для інфузії з розчином, що не містить кальцію (0,9% NaCl, 0,45% NaCl, 2,5% декстроза, 5% декстроза, 10% декстроза, 6% декстран, 6-10% гідроксиетиловий крохмаль, вода для ін'єкцій). Рекомендована концентрація 10-40 мг/мл цефтріаксону.

Внутрішньом'язове введення. Сульбактомакс можна застосовувати внутрішньом'язово.

Для внутрішньом'язового введення сульбактомакс розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій або в 0,5 - 1% розчині лідокаїну гідрохлориду (після попередньо проведеної проби на чутливість до лідокаїну) для зменшення болючості при внутрішньом'язовому введенні. При розведенні водою до флакона із сухою речовиною потрібно додати 2-5 мл води для ін'єкцій. При розведенні лідокаїном для розчинення порошку потрібно використовувати стерильну воду для ін'єкцій. Розчин готують у два етапи: спочатку використовують стерильну воду для ін'єкцій, а потім розводять 2% розчином лідокаїну. Розчин вводять глибоко у верхній зовнішній квадрант сідниці. Розчин, що містить лідокаїн, заборонено вводити в вену!

Приготування розчинів:

	Об'єм розчинника, що потрібно додати у флакон з сухою речовиною для приготування розчину	
	Внутрішньом'язове введення	Внутрішньовенне введення
Сульбактомакс 1000/500	5 мл	10 мл
Сульбактомакс 500/250	2 мл	5 мл

Побічна дія.

Місцеві реакції: біль, ущільнення в місці введення. Дуже рідко після внутрішньовенного введення може спостерігатись флебіт.

Реакції гіперчутливості: висип на шкірі; дуже рідко - свербіж, пропасниця, озноб, набряк Квінке, анафілактичні реакції.

З боку системи кровотворення: при тривалому застосуванні у високих дозах можливі зміни картини периферичної крові (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія).

З боку системи згортання крові: гіпопротромбінемія.

З боку системи травлення: діарея; рідко – нудота та блювання, підвищення активності АсАТ і АлАТ; дуже рідко підвищення лужної фосфатази та білірубину.

З боку нирок: підвищення рівня сечовини в крові; дуже рідко спостерігається підвищення креатиніну, циліндрурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку центральної нервової системи: дуже рідко головний біль і запаморочення.

Ефекти, обумовлені хіміотерапевтичною дією: кандидоз.

Протипоказання.

Препарат протипоказаний хворим з алергією на цефтріаксон та сульбактам, інші антибіотики цефалоспоринового ряду. Не рекомендується призначення сульбактомаксу особам з алергічними реакціями на антибіотики пеніцилінового ряду через можливість перехресної алергії. Дітям до 1 місяця.

Передозування.

Існує обмежена інформація про випадки передозування у людей. Надлишкові концентрації цефтріаксону в плазмі не можуть бути знижені за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. Специфічного антитоду немає. Для лікування випадків передозування рекомендується симптоматичне лікування.

Особливості застосування.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, навіть при ретельному зборі анамнезу, не можна повністю виключити можливість анафілактичного шоку. Ймовірність анафілактичних реакцій підвищується у хворих на анафілаксію в анамнезі та у тих, хто страждає на реакції гіперчутливості до різноманітних алергенів. У хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну потрібно враховувати можливість перехресних алергічних реакцій. При виникненні реакції гіперчутливості застосування сульбактомаксу потрібно припинити та вжити відповідних заходів.

Відомі випадки виникнення псевдомембранозного коліту на фоні застосування антибіотиків з групи цефалоспоринів. При підозрі на виникнення псевдомембранозного коліту (діарея, що почалась після призначення антибіотика) застосування сульбактомаксу рекомендовано припинити та вжити відповідних заходів.

Як і при лікуванні іншими антибактеріальними препаратами можуть розвиватися суперінфекції. Застосування сульбактомаксу, як і інших антибіотиків широкого спектра дії, може змінювати нормальну флору товстого кишечника і провокувати надмірний ріст грибів роду *Candida*.

Після застосування цефтріаксону в дозах, що перевищують звичайні рекомендовані, при ультразвуковому дослідженні жовчного міхура виявлялися тіні, що помилково вважали за камені. Вони являють собою преципітати кальцієвої солі цефтріаксону, що зникають після завершення або припинення терапії сульбактомаксом. Подібні зміни рідко спричиняють появу клінічної симптоматики. Рекомендується виключно консервативне лікування. У випадку появи клінічної симптоматики з боку жовчного міхура рішення про продовження застосування сульбактомаксу приймає лікар.

У хворих, що отримують сульбактомакс, можливі поодинокі випадки розвитку панкреатиту внаслідок обструкції жовчних шляхів. У більшості таких хворих ще до призначення сульбактомаксу мають місце фактори ризику застою в жовчних шляхах (тривалий ліжковий режим, виключно парентеральне живлення). Тому у хворих з наявністю факторів ризику обструкції жовчних шляхів застосування сульбактомаксу повинно проводитися з обережністю. При виникненні симптомів обструкції

застосування сульбактомаксу потрібно припинити та вжити відповідних заходів.

Дослідження показали, що цефтріаксон, як і деякі інші цефалоспорины, може витіснити білірубін, зв'язаний з сироватковим альбуміном, тому слід дотримуватися обережності при призначенні сульбактомаксу немовлятам з гіпербілірубінемією. Сульбактомакс не рекомендується для застосування у немовлят, особливо недоношених, у яких є ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

При тривалому лікуванні потрібно регулярно контролювати картину крові.

Вагітність і лактація. Під час вагітності Сульбактомакс можна застосовувати лише в тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для плоду. Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр. Не слід призначати сульбактомакс напередодні пологів у третьому триместрі вагітності в зв'язку з підвищенням ризику білірубінової енцефалопатії. Дослідження репродуктивності у тварин не виявили ембріотоксичної, фетотоксичної, тератогенної дії або інших проявів несприятливого впливу сульбактомаксу на плідність самців і самок, перебіг пологів, перинатальний та постнатальний розвиток потомства. У приматів явищ ембріотоксичності або тератогенності не спостерігалось.

У малих концентраціях цефтріаксон проникає в грудне молоко. При його призначенні матері, що годує груддю, слід дотримуватися обережності.

Недостатність функції нирок і печінки: у хворих з порушеною функцією нирок, за умови нормальної функції печінки дозу сульбактомаксу зменшувати не потрібно. При недостатності нирок (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв) необхідно, щоб добова доза цефтріаксону не перевищувала 2 г.

У хворих з порушеною функцією печінки, за умови збереження функції нирок дозу сульбактомаксу зменшувати немає необхідності.

У випадках одночасної наявності важкої патології печінки і нирок концентрацію цефтріаксону в сироватці крові необхідно регулярно контролювати. У хворих, що перебувають на гемодіалізі, дозу препарату після проведення цієї процедури змінювати немає необхідності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Цефтріаксон, пригнічуючи кишкову флору, перешкоджає синтезу вітаміну К. Тому при одночасному застосуванні з препаратами, що знижують агрегацію тромбоцитів (НПЗЗ, саліцилати), збільшується ризик розвитку кровотеч. З цієї ж причини при одночасному застосуванні з антикоагулянтами відзначається посилення антикоагулянтної дії.

При одночасному застосуванні сульбактомаксу в дозах, вищих за середні рекомендовані, і діуретиків (наприклад, фуросеміду) порушень функції нирок не спостерігалось. Одночасне застосування препарату з антикоагулянтами, гепарином або тромболітиками може підвищити ризик кровотечі.

Несумісність: не слід додавати сульбактомакс до інфузійних розчинів, що містять кальцій, наприклад, розчин Гартманна та Рінгера. Цефтріаксон несумісний і не повинен змішуватися з амсакрином, ванкоміцином, флюконазолом і аміноглікозидами.

Дослідним шляхом доведено, що між цефтріаксоном і аміноглікозидами за впливом на Грамнегативні бактерії має місце синергізм. Хоча заздалегідь передбачити потенційований ефект подібних комбінацій неможливо, у випадках важких інфекцій (що спричинені представниками родини Enterobacteriaceae) обґрунтоване їх паралельне призначення.

In vitro був виявлений антагонізм між хлорамфеніколом і цефтріаксоном.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при кімнатній температурі (15-25 °C) у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 2 роки.

Препарат не можна застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови відпуску.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

За рецептом.

Упаковка.

По 1 флакону 10 або 20 мл у картонній коробці.

Виробник Венус Ремедіс Лімітед, Індія.

Заявник Мілі Хелскере Лімітед, Великобританія

Хай Пойнт

Томас Стріт

Тонтон

Сомерсет TA2 6NB