

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**СУЛЬБАЦЕФ**  
**(SULBACEF)**

**Склад.**

*Діюча речовина:* 1 флакон містить цефтриаксону натрію в перерахуванні на цефтриаксон 1000 мг та сульбактаму натрію в перерахуванні на сульбактам 500 мг.

**Лікарська форма.** Порошок для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування.  
Код АТС J01D D54.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Інфекції нижніх відділів дихальних шляхів;
- гострий бактеріальний отит середнього вуха;
- інфекції м'яких тканин, шкіри;
- інфекції нирок і сечових шляхів;
- інфекції кісток, суглобів;
- септицемія;
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчних шляхів і травного тракту);
- менінгіт;
- гонорея;
- профілактика інфекцій в хірургії.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або пеніцилінів (у зв'язку з можливістю виникнення перехресної алергії); ниркова та/або печінкова недостатність; захворювання травного тракту в анамнезі, особливо неспецифічний виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із застосуванням антибактеріальних препаратів; новонароджені з гіпербілірубінемією; період вагітності, особливо в перші три місяці, якщо немає екстрених показань.

**Спосіб застосування та дози.** Застосовується внутрішньовенно або внутрішньом'язово. *Перед застосуванням проводять шкірні проби на чутливість до антибіотика та лідокаїну.*

*Дорослі і діти старше 12 років:* по 1–2 г (у перерахуванні на цефтриаксон) 1 раз на добу (кожні 24 години). У тяжких випадках або інфекціях, збудники яких мають знижену чутливість до цефтриаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г (у перерахуванні на цефтриаксон).

*Новонароджені (до 14 днів).* Дози наведені з розрахунку на цефтриаксон: 20 – 50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Добова доза не повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла. Для недоношених дітей дозу не коригують.

*Новонароджені віком від 15 днів та діти віком до 12 років.* Дози наведені з розрахунку на цефтриаксон: 20 – 80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Дітям з масою тіла понад 50 кг призначають дози для дорослих.

Загальна добова доза для дітей не повинна перевищувати 2 г (у перерахунку на цефтриаксон).

Внутрішньовенні введення дози вище 50 мг/кг (у перерахунку на цефтриаксон) здійснюються краплинно, повільно (протягом 30 -60 хв.).

*Хворі літнього віку:* звичайні дози для дорослих.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання. Після того як нормалізується показник температури тіла та результати аналізів підтвердять відсутність збудника, необхідно продовжити

застосування препарату ще протягом щонайменше 48–72 годин.

Комбінована терапія.

Враховуючи дані щодо взаємопосилення дії при одночасному застосуванні цефтриаксону й аміноглікозидів відносно багатьох грамнегативних мікроорганізмів їх можна застосовувати при тяжких, загрозливих для життя інфекціях, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Але при цьому слід зважати на те, що підвищена ефективність таких комбінацій не завжди передбачувана. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх вводять роздільно у рекомендованих для них дозах.

Менінгіт

У разі *бактеріального менінгіту у немовлят і дітей віком до 12 років* лікування розпочинають з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г у перерахунку на цефтриаксон) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно знизити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

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

Гонорея, спричинена пеніциліназоутворюючими і пеніциліназоутворюючими штамми: одноразове внутрішньом'язове введення 250 мг препарату.

Профілактика післяопераційних інфекцій. Дози наведені з розрахунку на цефтриаксон. Залежно від ступеня ризику розвитку інфекції, вводять 1 – 2 г (у перерахунку на цефтриаксон) препарату одноразово за 30 – 90 хв. до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці одночасно (але роздільно) вводять препарат одного з 5-нітроїмідазолів (наприклад, орнідазол).

Порушення функції нирок. Не потребує зменшення дози, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у випадках ниркової недостатності з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв, добова доза не повинна перевищувати 2 г (у перерахунку на цефтриаксон).

Порушення функції печінки. Не потребує зменшення дози, якщо функція нирок залишається нормальною.

Тяжка ниркова і печінкова недостатність. Лікування проводять під постійним контролем рівня концентрації цефтриаксону в плазмі, при необхідності дозу коригують.

Діаліз. Додатково вводити препарат після діалізу не потрібно, але необхідно контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці (при необхідності коригувати дозу), оскільки швидкість виведення в таких хворих може знижуватися.

Спосіб розчинення та введення. Загальне правило - розчин слід використати відразу після приготування. Розчин зберігає свою фізичну й хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі або протягом 24 годин при температурі 5°C. Залежно від концентрації і терміну зберігання колір розчину може змінюватися від блідо-жовтого до бурштинового. Зміна кольору не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Для внутрішньом'язових ін'єкцій вміст флакона розчиняють у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну або 5 мл води для ін'єкцій; вводять глибоко в сідничний м'яз (не більше 1 г в одну сідницю, в перерахунку на цефтриаксон).

*Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно!*

Для внутрішньовенних ін'єкцій вміст флакона розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій; вводять повільно (за 2 – 4 хв).

*Внутрішньовенна інфузія* повинна тривати не менше 30 хв. Для приготування розчину розчиняють вміст флакона в 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, що не містять іонів кальцію:

- 5 % розчин глюкози;
- 0,9 % розчин хлористого натрію;
- 5 % розчин глюкози + 0,225 % розчин хлористого натрію ;
- 5 % розчин глюкози + 0,9 % розчин хлористого натрію
- вода для ін'єкцій.

**Побічні реакції.** При застосуванні препарату спостерігались побічні явища, що минали самостійно або після відміни препарату.

*З боку травного тракту* (частота виникнення приблизно 2 %): діарея, нудота, блювання.

*З боку системи крові* (частота виникнення приблизно 2 %): еозинофілія, лейкопенія, гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія.

*Шкірні реакції* (частота виникнення приблизно 1 %): висипання, алергійний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки. В окремих випадках можливий розвиток тяжких побічних реакцій (ексудативна мультиформна еритема).

*Інші* (поодинокі): головний біль і запаморочення, затемнення на ехограмі жовчного міхура, збільшення активності печінкових ферментів, олігурія, збільшення концентрації креатиніну сироватки, мікози статевих шляхів, підвищення температури, озноб, а також анафілактичні або анафілактоїдні реакції.

Описані поодинокі випадки псевдомембранозного коліту й порушень згортання крові.

*Місцеві реакції* (поодинокі): флебіт після внутрішньовенного введення. Його можна уникнути, вводячи препарат повільно (за 2 – 4 хв); біль при внутрішньом'язовому введенні (застосування лідокаїну може запобігти його виникненню).

**Передозування.** *Симптоми:* посилення нейротоксичних явищ та інших побічних реакцій препарату, блювання, головний біль, судоми, сплутаність свідомості.

*Лікування.* Терапія симптоматична, специфічного антидоту немає. Перитонеальний діаліз та гемодіаліз не ефективні.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.** При вагітності призначають тільки за життєвими показаннями. При необхідності застосування препарату в період лактації годування груддю припиняють (цефтриаксон проникає в грудне молоко).

**Діти.** Препарат застосовують у педіатричній практиці.

**Особливості застосування.** Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, не можна виключати можливість анафілактичного шоку. У такому випадку слід негайно ввести внутрішньовенно адреналін, а після цього – будь-який глюкокортикоїд.

Можуть розвинути суперінфекції. У поодиноких випадках на ехограмі жовчного міхура може відзначатися затемнення, що зникає після відміни або закінчення лікування. Навіть якщо ці явища супроводжуються болем, рекомендується проводити лише симптоматичне лікування.

Препарат, як і деякі інші цефалоспорини, може витіснити білірубін із зв'язку з сироватковим альбуміном. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Описані випадки виникнення псевдомембранозного коліту, асоційованого з препаратом. Тому, у випадку виникнення діареї, необхідно в першу чергу припинити застосування препарату та диференціювати її від псевдомембранозного коліту.

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

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні високих доз препарату та сильних діуретиків (наприклад, фуросемід), порушень функції нирок не спостерігалося. Немає даних про підвищення нефротоксичності аміноглікозидів під час застосування препарату. Вживання алкоголю при застосуванні препарату не супроводжується дисульфірамоподібною реакцією. Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольної групи, яка могла б спричинити несумісність з етанолом і кровоточивість. Пробенецид не впливає на виведення препарату. *In vitro* був виявлений антагонізм між хлорамфеніколом та цефтриаксоном. Диклофенак стимулює виведення у жовч цефтриаксону та знижує загальний кліренс у сечі. Препарат може спричинити псевдопозитивну реакцію на тест Кумбса, а також, як і інші антибіотики, спричинити псевдопозитивну реакцію на галактоземію. У випадку лікування препаратом необхідно контролювати

показники цукру в сечі за допомогою альтернативних методів (ферментний аналіз).

### Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** Сульбацеф - комбінований препарат, що містить:

- цефтриаксон (цефалоспорин третього покоління), що має широкий спектр дії щодо чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани;
- сульбактам - є необоротним інгібітором більшості основних бета-лактамаз, що продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами. Він чинить значну антибактеріальну дію лише щодо *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp.*, *Branhamella catarrhalis* *Pseudomonas* *serasia*. Сульбактам синергічно взаємодіє з пеніцилінами та цефалоспоринами, а також зв'язується з деякими білками, що інактивують пеніцилін, тому деякі чутливі штами проявляють підвищену чутливість до комбінації у порівнянні з монопрепаратом бета-лактаманого антибіотика.

Сульбацеф активний щодо (включаючи бета-лактамазопродукуючі, резистентні штами):

-*грампозитивних (аеробів): Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі штами), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний, групи В), бета-гемолітичні стрептококи (крім груп А, В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Необхідно враховувати, що метицилінстійкі штами *Staphylococcus spp.*, а також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes* резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтриаксону;

-*грамнегативних (аеробів): Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans*, алкалігеноподібні бактерії, *Citrobacter diversus* (у тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.* (інші), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалася *Branhamella catarrhallis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *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).

Сульбацеф, як і цефтриаксон, застосовують для лікування гонореї та сифілісу, оскільки *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* і в експериментах на тваринах, а клінічні випробування показують, що цефтриаксон має високу ефективність щодо первинного й вторинного сифілісу.

-*анаеробів: Bacteroides spp.* ( у т. ч. деякі штами *B. fragilis*.), *Clostridium spp.* (крім *C. difficile*), *Fusobacterium spp.* (за винятком *F. mortiferum* та *F. varium*), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалася *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

Примітка.

Багато штамів бета-лактамазоутворюючих *Bacteroides spp.*, зокрема *B. fragilis*, а також *Clostridium difficile*, стійкі до цефтриаксону.

Оскільки основною діючою речовиною препарату є цефтриаксон, чутливість до Сульбацефу визначають за чутливістю до цефтриаксону, яку можна визначати диско-дифузійним методом або методом серійних розведень на агарі чи бульйоні, використовуючи стандартну методику, рекомендовану Національним комітетом клінічних лабораторних стандартів (НККЛС). НККЛС установив наступні критерії оцінки результатів проби для цефтриаксону:

|   | Чутливі | Помірно чутливі | Стійкі |
|---|---------|-----------------|--------|
| Метод розведень                           |         |                 |        |
| Пригнічувальна концентрація, мг/л         | ≤ 8     | 16 – 32         | ≥ 64   |
| Метод дисків (диск з 30 мкг цефтриаксону) |         |                 |        |
| Діаметр зони затримки росту, мм           | ≥ 21    | 20 – 14         | ≤ 13   |

Для визначення беруть диски з цефтриаксоном, оскільки в дослідженнях *in vitro* доведено, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, які виявляють резистентність при використанні

дисків, призначених для всієї групи цефалоспоринів.

**Фармакокінетика.** Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Всі основні фармакокінетичні параметри, за винятком періоду напіввиведення ( $T_{1/2}$ ), є дозозалежними. Всмокування: після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація досягається через 2-3 години. Площі під кривою «концентрація в плазмі - час» після внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення подібні. Це означає, що біодоступність препарату після внутрішньом'язового введення становить 100% (по цефтриаксону).

**Розподіл:** після введення в дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає в тканини й рідини організму. Протягом понад 24 годин його концентрація набагато перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію для більшості мікроорганізмів у різних біологічних рідинах і тканинах організму (у тому числі легенях, серці, жовчних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі й слизовій оболонці носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній і синовіальній рідинах, секреті передміхурової залози). Після внутрішньовенного застосування цефтриаксон швидко проникає в спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

**Зв'язування з білками.** Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується з ростом концентрації, знижуючись, наприклад, з 93% при концентрації у плазмі менше 100 мг/л до 85% при концентрації 300 мг/л. Завдяки меншій концентрації альбуміну в тканинній рідині, доля вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі. Цефтриаксон проникає крізь запалені мозкові оболонки в дітей, у тому числі немовлят. Через 24 години після внутрішньовенного введення препарату в дозах 50-100 мг/кг маси тіла (новонародженим і грудним дітям відповідно) концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення й становить, у середньому, 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону у спинномозковій рідині становить 17% від концентрації в плазмі, при асептичному менінгіті - приблизно 4%. У хворих на менінгіт дорослих через 2 - 24 години після введення дози 50 мг/кг маси тіла концентрації цефтриаксону в спинномозковій рідині в багато разів перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для найпоширеніших збудників менінгіту.

Цефтриаксон проходить крізь плацентарний бар'єр і в малих концентраціях проникає в грудне молоко. **Метаболізм.** Цефтриаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється на неактивні метаболіти під дією кишкової флори.

**Виведення (елімінація):** 50-60% цефтриаксону виводиться в незміненому вигляді з сечею, а 40-50% — у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону в дорослих становить приблизно 8 годин. Загальний кліренс у плазмі становить 10-22 мл/хв, нирковий кліренс - від 5 до 12 мл/хв. У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70% дози. У грудних дітей у перші 8 днів життя, а також у літніх людей (старше 75 років) період напіввиведення, в середньому, у 2 рази довший. У хворих з порушенням функції нирок або печінки фармакокінетика препарату змінюється незначно, відзначається лише невелике збільшення періоду напіввиведення. При порушеннях тільки функції нирок збільшується доля цефтриаксону, виведеного з жовчю, при порушеннях тільки функції печінки — доля цефтриаксону, виведеного нирками.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору.

**Несумісність.** Препарат в жодному разі не слід додавати в інфузійні розчини, що містять кальцій, наприклад, розчин Гартмана й Рінгера! Не слід також застосовувати кальцієвмісні розчини протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону. У новонароджених та недоношених дітей описано випадки утворення преципітатів у легенях та нирках, що спричиняли летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препарату кальцію. Препарат несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Приготований розчин залишається стабільним протягом 6 годин при кімнатній температурі або протягом 24 годин при температурі 2-8 °С. Розчин не заморожувати!

**Упаковка.** По 1000 мг/500 мг у флаконі, № 1 або №10 у пачці картонній.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Лайф», Україна.

**Місцезнаходження.**

79040, м. Львів, вул. Д. Апостола, 2.