

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦЕФОСУЛЬБІН
(CEFOSULBIN)

Склад:

діючі речовини: сульбактам натрію, цефоперазон натрію; 1 флакон містить сульбактам натрію, що еквівалентно 0,5 г або 1 г сульбактаму, та цефоперазон натрію, що еквівалентно 0,5 г або 1 г цефоперазону.

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

Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Цефоперазон, комбінації.
Код АТС J01D D62.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування інфекцій, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт і інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Протипоказання. Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам з алергією на сульбактам, пеніциліни чи цефалоспорины в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово.

Дорослим у середньодобовій дозі 2-4 г на добу (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекцій доза може бути збільшена до 8 г на добу при співвідношенні 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г). У пацієнтів, які отримують співвідношення 1:1, може виникати потреба додаткового окремого введення цефоперазону. У цьому випадку його вводять кожні 12 годин рівними дозами. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму становить 4 г.

Застосування у хворих з порушеною функцією нирок. Дозовий режим при застосуванні препарату для лікування пацієнтів із значним зниженням функцій нирок (кліренс креатиніну менше 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 в плазмі при гемодіалізі дещо зменшується. Таким чином, дозовий режим при застосуванні діалізу повинен підлягати корекції.

Комбінована терапія. Враховуючи широкий спектр антибактеріальної активності сульбактаму/цефоперазону, більшість інфекцій ефективно лікуються монотерапією даним препаратом. Проте у деяких випадках сульбактам/цефоперазон можливо застосовувати в комбінації із іншими

антибіотиками. У випадку одночасного застосування аміноглікозидів необхідно контролювати функції нирок та печінки упродовж усього курсу лікування.

Застосування у хворих з порушеною функцією печінки. Корекція дози може бути необхідною у випадках тяжкої обструкційної жовтухи 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 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.

Для дітей доза препарату становить 40-80 мг/кг на добу. Препарат слід вводити кожні 6-12 годин рівномірно розподіленими дозами.

При тяжких інфекціях ці дози можуть підвищуватися до 160 мг/кг на добу при співвідношенні 1:1. Дозу слід вводити розподіляючи її на 2-4 рівні частини.

Застосування для лікування немовлят. Немовлятам 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин. Максимальна добова доза для немовлят не повинна перевищувати 80 мг/кг на добу.

Внутрішньовенне введення. Для краплинної інфузії вміст кожного флакона слід розчинити у відповідній кількості 5% розчину декстрази у воді, 0,9% розчині натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій, а потім перед застосуванням розвести до 20 мл аналогічним розчином, після чого вводити краплинно впродовж 15-60 хв.

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

Препарат сумісний з водою для ін'єкцій, 5% розчином декстрази в 0,225% розчині натрію хлориду і 5% розчином декстрази в ізотонічному розчині натрію хлориду в концентраціях від 10 мг цефоперазону і 10 мг сульбактаму на 1 мл і до 125 мг цефоперазону і 125 мг сульбактаму на 1 мл.

Розчин Рінгера лактату прийнятний для розведення при внутрішньовенній інфузії, але не для первинного розведення. Для внутрішньовенної ін'єкції вміст флакона розводиться як описано вище і вводиться упродовж принаймні 3 хв. Для безпосередньої внутрішньовенної ін'єкції максимальна разова доза для дорослого становить 2 г, а для дитини – 50 мг/кг маси тіла.

Внутрішньом'язове введення. Лідокаїну гідрохлорид прийнятний для розведення при внутрішньом'язовому застосуванні, але не для первинного розведення.

Побічні реакції. Зазвичай препарат добре переноситься. Більшість побічних ефектів слабкі або помірно виражені і не потребують відміни препарату.

При застосуванні виявлені нижченаведені побічні ефекти.

З боку травної системи. Як і щодо інших антибіотиків, найчастішими побічними ефектами препарату були прояви з боку травного тракту у вигляді діареї та нудоти і блювання.

Шкірні реакції. Як і у щодо всіх пеніцилінів і цефалоспоринів, гіперчутливість може виявлятися у вигляді макулопапульозних висипів та кропив'янки. Розвиток зазначених реакцій найбільш імовірний у пацієнтів з наявністю алергії, зокрема на пеніциліни, в анамнезі.

З боку системи крові. Зустрічалися випадки незначного зменшення кількості нейтрофілів. Як і щодо інших бета-лактамних антибіотиків, при тривалому застосуванні можливий розвиток оборотної нейтропенії. У деяких осіб у ході лікування може виявитися позитивний прямий тест Кумбса. Може спостерігатися зниження рівня гемоглобіну або гематокриту, випадки еозинофілії, тромбоцитопенії і гіпопротромбінемії.

Інші прояви. Головний біль, гарячка, біль у місці ін'єкції, посмикування м'язів.

Зміни лабораторних показників. Відмічалось мінливе підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази в білірубину.

Місцеві реакції. Препарат добре переноситься при внутрішньом'язовому введенні. Зрідка може відмічатися біль у місці ін'єкції. Як і у щодо інших цефалоспоринів і пеніцилінів, при введенні

препарату через внутрішньовенний катетер у деяких пацієнтів може розвинутися флебіт у місці інфузії.

Відмічалися також нижченаведені побічні ефекти. Загальні – анафілактична реакція (зокрема шок); серцево-судинні – гіпотензія, васкуліт; травний тракт – псевдомембранозний коліт; система крові – лейкопенія; шкіра – свербіж, синдром Стівенса–Джонсона; сечовидільна система – гематурія.

Передозування. Передозування препарату може спричинювати прояви, що являють собою посилення проявів його побічних ефектів. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамічних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричинювати неврологічні реакції, зокрема судоми. 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 або годування груддю. Препарат проникає крізь плацентарний бар'єр. Лікування вагітних проводять лише тоді, коли можлива користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. 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, 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 препаратом може призвести до посиленого росту резистентної мікрофлори. У процесі лікування над пацієнтами необхідно встановити ретельний контроль. Слід бути готовими до періодичних проявів порушень діяльності нирок, печінки та кровотворної системи, аналогічно як і при застосуванні інших системних засобів. Це особливо важливо стосовно новонароджених, зокрема недоношених, а також інших немовлят.

Застосування при порушеннях функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок різного ступеня при застосуванні препарату загальний кліренс сульбактаму тісно корелює з визначеним кліренсом креатиніну. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок відмічається суттєве збільшення терміну напівжиття сульбактаму. Гемодіаліз суттєво впливає на термін напівжиття, загальний кліренс та об'єм розподілу сульбактаму. Будь-яких змін у фармакокінетиці цефоперазону у хворих з нирковою недостатністю не виявлено.

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

спутніх порушень функцій нирок може бути необхідною корекція дози.

Застосування в похилому та старечому віці. При застосуванні як сульбактаму, так і цефоперазону, спостерігалось подовження терміну напівжиття, зниження загального кліренсу та збільшення об'єму розподілу порівняно з даними, отриманими у добровольців молодого віку. Фармакокінетика сульбактаму прямо корелювала з рівнем функцій нирок, а фармакокінетика цефоперазону добре корелювала з порушеннями функцій печінки.

Застосування для лікування дітей. Дослідження в педіатричній популяції не виявили будь-яких змін у фармакокінетиці компонентів препарату порівняно з дорослими особами не має суттєвих відмінностей.

Застосування для лікування немовлят. Препарат 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. Цефоперазон не витискує білірубін з місць зв'язування з білками плазми.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглікозиди. Змішування препарату з аміноглікозидами в одному шприці призводить до взаємної інактивації; якщо ці групи антибактеріальних агентів повинні бути застосовані одночасно, то вводити їх потрібно в різні місця з інтервалом в 1 годину. Препарат підвищує ризик розвитку нефротоксичності аміноглікозидів, фуросеміду.

Бактеріостатичні препарати (хлорамфенікол, еритроміцин, сульфаніламід, тетрациклін) знижують активність препарату.

Пробенецид зменшує канальцеву секрецію сульбактаму; результатом цього є збільшення їх плазматичної концентрації і періоду напіввиведення препаратів та підвищення ризику інтоксикації. Посилює ризик кровотечі при застосуванні разом із не стероїдними протизапальними препаратами.

Алкоголь. При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після лікування цефоперазоном відмічалися такі реакції, як почервоніння обличчя, пітливість, головний біль, тахікардія. Аналогічні реакції спостерігались і при застосуванні інших цефалоспоринів. Пацієнтам слід бути обережними при вживанні алкогольних напоїв при застосуванні препарату. При використанні штучного харчування (перорального або парентального) розчини, що містять етанол, використовувати не слід.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. До складу препарату входять цефоперазон (цефалоспориновий антибіотик III покоління) та сульбактам (необоротний інгібітор більшості основних β -лактамаз, які продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами). Антибактеріальним компонентом препарату є цефоперазон, який діє на чутливі мікроорганізми у стадії активного розмноження шляхом пригнічення біосинтезу мукопептида клітинної мембрани. Сульбактам не має реальної антибактеріальної активності, окрім дії проти *Neisseriaceae* і *Acinetobacter*. Проте біохімічні дослідження на безклітинних бактерійних системах виявили здатність сульбактама до необоротного пригнічення найважливіших β -лактамаз, які продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами. Потенціал сульбактама відносно запобігання деструкції пеніцилінів і цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами підтверджений в дослідженнях на штаммах резистентних мікроорганізмів, у яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами і цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими пеніцилінзв'язуючими білками, чутливі мікроорганізми стають більш чутливими до дії сульбактаму/цефоперазону, ніж до дії одного цефоперазону.

Комбінація сульбактаму і цефоперазону активна до всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, при застосуванні вказаної комбінації спостерігається синергізм дії її компонентів відносно 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 відносно широкого спектру клінічно значимих мікроорганізмів.

Грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (штами, що продукують або непродукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (переважно *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (β -гемолітичний стрептокок групи А); *Streptococcus agalactiae* (β -гемолітичний стрептокок групи В), більшість інших видів β -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* (переважно *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (переважно *Proteus rettgeri*), *Providencia spp.*, *Serratia spp.* (включаючи *S. marcescens*), *Salmonella spp.* і *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* і деякі види *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми: грамнегативні бацили (включаючи *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* і *Fusobacterium spp.*); грампозитивні і грамнегативні коки (включаючи *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* і *Veillonella spp.*); грампозитивні бацили (включаючи *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.* і *Lactobacillus spp.*).

Для препарату встановлені такі діапазони ефективних концентрацій (МПК, мкг/мл за концентрацією цефоперазону): чутливі – менше 16, проміжні – 17-36, резистентні – більше 64.

Фармакокінетика. Приблизно 84% сульбактаму і 25% цефоперазону при введенні препарату виводиться через нирки. Більша частина цефоперазону виводиться з жовчю. Після введення сульбактаму/цефоперазону середній період напіввиведення сульбактаму складає 1 год, а цефоперазону – 1,7 год. Концентрації в плазмі крові пропорційні введеній дозі. Ці дані відповідають фармакокінетичним параметрам компонентів при їх роздільному вживанні.

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму і цефоперазону після введення 2 г препарату (1 г сульбактаму, 1 г цефоперазону) внутрішньовенно упродовж 5 хвилин складають 130,2 і 236,8 мкг/мл, відповідно. Це свідчить про більший об'єм розподілу сульбактаму ($V_d = 18,0-27,6$ л) в порівнянні з розподілом цефоперазону ($V_d = 10,2-11,3$ л). Обидва компоненти препарату інтенсивно розподіляються в тканинах і рідинах організму, включаючи жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, маткові труби, яєчники, матку тощо. У дітей значення періоду напіввиведення сульбактаму становить від 0,91 до 1,42 год, цефоперазону – від 1,44 до 1,88 год. Дані про фармакокінетичну взаємодію між сульбактамом і цефоперазоном при їх одночасному застосуванні у формі комбінації відсутні.

Після багатократного введення не виявлено жодних істотних змін у фармакокінетиці компонентів сульбактаму/цефоперазону і будь-якій їх кумуляції при вживанні через кожних 8-12 год. Цефоперазон в значній мірі виділяється з жовчю. Період напіввиведення цефоперазону з сироватки крові збільшується, а ступінь виділення з сечею зазвичай підвищується у пацієнтів з хворобами печінки і обструкцією жовчних шляхів. Навіть у випадках тяжкого порушення функції печінки кількість препарату в жовчі досягає терапевтичної концентрації в той час, як період напіввиведення препарату з плазми крові збільшується лише в 2–4 рази.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Стерильний порошок білого кольору, розчинний у воді (з утворенням розчину жовтуватого або жовтого кольору).

Несумісність. Несумісність препарату та аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо комбінована терапія препаратом 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 препарату та аміноглікозидів були по можливості якнайтривалішими.

Первинне розведення розчином Рінгера лактату не рекомендується через несумісність. Проте

застосування двохетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні розчином Рінгера лактату. Для розчинення потрібно використовувати стерильну воду для ін'єкцій. При подальшому розведенні слід застосовувати двохетапний метод, при якому стерильна вода для ін'єкцій (розділ «Спосіб застосування та дози») надалі розводиться розчином Рінгера лактату до концентрації сульбактаму 5 мг/мл (використовується розведення 2 мл первинного розчину в 50 мл або 4 мл первинного розчину в 100 мл розчині Рінгера лактату).

Первинне розведення 2% розчином лідокаїну не рекомендується через несумісність. Проте застосування двохетапного методу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні 2% розчином лідокаїну гідрохлориду. Для розчинення потрібно застосовувати стерильну воду для ін'єкцій. Для досягнення концентрацій цефоперазону 250 мг/мл або вище при подальшому розведенні слід застосовувати двохетапний метод, при якому стерильна вода для ін'єкцій надалі розводиться 2% розчином лідокаїну до отримання розчину, який містить до 250 мг цефоперазону і 125 мг сульбактаму на 1 мл приблизно в 0,5% розчині лідокаїну гідрохлориду.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. 1 флакон у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Біовіта Лабораторіз Лтд.

Місцезнаходження. B705, Vardhaman vatika, G. B. Road, Manpada, Thane (W), Індія.