Склад

діючі речовини: cefoperazone, sulbactam;

1 флакон містить: цефоперазону натрію еквівалентно цефоперазону 500 мг, сульбактаму натрію еквівалентно сульбактаму 500 мг або

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

Лікарська форма

Порошок для приготування розчину для ін’єкцій.

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

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорини III покоління.

Код АТХ J01D D62.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Цефоперазон натрію являє собою напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектра дії, що застосовується тільки парентерально. Сульбактам натрію є похідною речовиною базового пеніцилінового ядра. Цефоперазон діє шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду стінки бактеріальної клітини. Сульбактам діє як інгібітор бета-лактамаз, відновлюючи тим самим активність цефоперазону щодо штамів, які виробляють бета-лактамазу.

Механізм дії.

Антибактеріальним компонентом лікарського засобу є цефоперазон – цефалоспорин III покоління, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної стінки. Сульбактам не має вираженої антибактеріальної активності, за винятком активності проти *Neisseriaceae* та *Acinetobacter*. Однак біохімічні дослідження на безклітинних бактеріальних системах показали, що сульбактам є необоротним

інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Потенціал сульбактаму щодо запобігання деструкції пеніцилінів та цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами був підтверджений у ході досліджень цілісних мікроорганізмів з використанням резистентних штамів, під час яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм з пеніцилінами та цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв’язується з деякими пеніцилінзв’язуючими білками, часто чутливі штами стають вразливішими до дії лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам, ніж до дії одного цефоперазону.

Комбінація сульбактаму та цефоперазону є активною проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, спостерігається синергізм дії (зниження мінімальних концентрацій комбінації, що пригнічують мікроорганізми приблизно в 4 рази порівняно з такими концентраціями кожного компонента окремо) з найбільш вираженою дією проти таких мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae,* види *Bacteroides,* види *Staphylococcus, Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.*

Цефоперазон/Сульбактам проявляє активність *in vitro* щодо широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів.

Грампозитивні мікроорганізми:

- *Staphylococcus aureus* (штами, що продукують або не продукують пеніциліназу);
- *Staphylococcus epidermidis*;
- *Streptococcus pneumoniae* (попередня назва *Diplococcus pneumoniae*);
- *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичні стрептококи групи А);
- *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичні стрептококи групи В);
- більшість інших штамів бета-гемолітичних стрептококів;
- багато штамів *Streptococcus faecalis* (ентерокок).

Грамнегативні мікроорганізми:

- *Escherichia coli;*
- види *Klebsiella;*
- види *Enterobacter;*
- види *Citrobacter;*
- *Haemophilus influenzae;*
- *Proteus mirabilis;*
- *Proteus vulgaris;*

- *Morganella morganii* (попередня назва *Proteus morganii*)*;*
- *Providencia rettgeri* (попередня назва *Proteus rettgeri*)*;*
- види *Providencia;*
- види *Serratia* (включаючи *S. marcescens*)*;*
- види *Salmonella* та *Shigella;*
- *Pseudomonas aeruginosa* та деякі інші 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*).

Встановлено такий діапазон чутливості до препарату Цефоперазон/Сульбактам.

Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) (мкг/мл, як концентрації цефоперазону):

Чутливі	≤ 16
Проміжні	17–63
Резистентні	≥ 64

Розміри диска зони чутливості (мм, тест Кірбі – Бауера):

Чутливі	≥ 21
Проміжні	16–20

Резистентні	≤ 15

Для визначення МІК можна застосовувати серійні розведення лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам за допомогою методу розведення в агарі або бульйоні. Рекомендовано застосування тесту чутливості диска, що містить 30 мкг сульбактаму та 75 мкг цефоперазону. Лабораторна відповідь «чутливий» означає, що терапія препаратом Цефоперазон/Сульбактам, імовірно, буде ефективно впливати на мікроорганізм — збудник інфекції, а відповідь «резистентний» означає, що такий ефективний вплив є малоймовірним. Відповідь «проміжний» означає, що мікроорганізм може бути чутливим до препарату Цефоперазон/Сульбактам при застосуванні останнього у вищих дозах або якщо інфекція розвинулась у тих тканинах чи рідинах організму, де досягаються високі концентрації антибіотика.

Рекомендовані ліміти контролю якості для дисків чутливості до сульбактаму/цефоперазону 30 мкг/75 мкг:

Контрольний штам	Розмір зони (мм)
Види *Acinetobacter* ATCC 43498	26–32
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	22–28
Escherichia coli ATCC 25922	27–33
Staphylococcus aureus ATCC 25923	23–30

Фармакокінетика.

Розподіл.

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму та цефоперазону після внутрішньовенного введення протягом 5 хвилин разової дози 2 г (у співвідношенні 1 : 1) препарату (1 г сульбактаму + 1 г цефоперазону) у здорових добровольців становили 130 та 236,8 мкг/мл відповідно. Це свідчить про більший об’єм розподілу сульбактаму (Vd = 18,0–27,6 л) порівняно з розподілом цефоперазону (Vd = 10,2–11,3 л).

Середні значення максимальних концентрацій сульбактаму та цефоперазону після внутрішньовенного введення протягом 15 хвилин разової дози 4,5 г (у співвідношенні 1 : 2) препарату (1,5 г сульбактаму + 3 г цефоперазону) у здорових добровольців становили 88,3 мкг/мл та 416,1 мкг/мл відповідно.

Максимальні концентрації сульбактаму та цефоперазону у сироватці крові після першого внутрішньом’язового введення 1,5 г препарату (0,5 г сульбактаму + 1 г цефоперазону) у здорових добровольців становила 11 мкг/мл та 45,3 мкг/мл і 29,9 мкг/мл та 58,4 мкг/мл відповідно після введення сьомої дози при застосуванні препарату кожні 12 годин.

Виведення. При застосуванні препарату приблизно 84 % дози сульбактаму та 25 % дози цефоперазону виводиться нирками. Більшість дози цефоперазону, що залишилась, виводиться з жовчю. Після введення препарату середній період напіввиведення сульбактаму становить приблизно 1 годину, а цефоперазону – 1,7 години. Концентрації у плазмі крові пропорційні до введеної дози. Ці дані відповідають раніше опублікованим результатам фармакокінетичного дослідження цих компонентів при їх окремому застосуванні.

Після внутрішньом’язового введення 1,5 г препарату (0,5 г сульбактаму і 1 г цефоперазону) максимальні концентрації сульбактаму і цефоперазону у плазмі крові досягалися у період від 15 хвилин до 2 годин після введення препарату. Середні значення максимальних концентрацій у плазмі крові становили 19 і 64,2 мкг/мл для сульбактаму та цефоперазону відповідно.

Після багаторазового введення препарату не повідомлялося про якісь суттєві зміни у фармакокінетиці компонентів препарату Цефоперазон/Сульбактам та не спостерігалася їх кумуляція при застосуванні через кожні 8–12 годин.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

У пацієнтів з порушенням функції нирок різного ступеня тяжкості, яким вводили препарат, загальний кліренс сульбактаму в організмі значною мірою корелював з визначеним кліренсом креатиніну. У пацієнтів з нефункціонуючою ниркою період напіввиведення сульбактаму був значно довшим (у середньому 6,9 і 9,7 години за даними різних досліджень). Застосування гемодіалізу значно змінює період напіввиведення, загальний кліренс організму та об’єм розподілу сульбактаму. Не спостерігалося значущих відмінностей у фармакокінетиці цефоперазону у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетику препарату вивчали у пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок та порушенням функції печінки. Обидва компоненти препарату, сульбактам і цефоперазон, мали довший період напіввиведення, нижчий кліренс та більший об’єм розподілу порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. Фармакокінетичні дані щодо сульбактаму добре корелюють зі ступенем порушення функції нирок, тоді як дані щодо цефоперазону добре корелюють зі ступенем порушення функції печінки.

Діти.

Дослідження, що проводили з участю дітей, продемонстрували відсутність якихось істотних змін у фармакокінетиці компонентів препарату порівняно з даними щодо дорослих пацієнтів. У дітей середній період напіввиведення сульбактаму коливався від 0,91 до 1,42 години, а цефоперазону – від 1,44 до 1,88 години.

Сульбактам та цефоперазон добре розподіляються у різних тканинах та рідинах організму, включаючи жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, фаллопієві труби, яєчники, матку та ін.

Немає доказів виникнення фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефоперазоном при їх сумісному застосуванні у формі препарату Цефоперазон/Сульбактам.

Цефоперазон не заміщає білірубін у місцях зв’язування з протеїнами плазми крові.

Показання

Препарат застосовують для лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами мікроорганізмів:

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

Протипоказання

Протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючих речовин (сульбактаму, цефоперазону), до бета-лактамів або будь-яких допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Комбінована терапія. Зважаючи на широкий спектр активності препарату, для адекватного лікування більшості інфекцій можна застосовувати Цефоперазон/Сульбактам як монотерапію. Однак за певних показань лікарський засіб можна застосовувати разом з іншими антибіотиками. При одночасному застосуванні аміноглікозидів (див. розділ «Спосіб застосування та дози») необхідно контролювати функції нирок протягом усього курсу терапії (див. розділ «Несумісність»).

Алкоголь. При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після застосування цефоперазону відзначали такі реакції, як почервоніння обличчя, пітливість, головний біль, тахікардія. Аналогічні реакції спостерігались і при застосуванні деяких інших цефалоспоринів. Пацієнтів слід попереджати про можливі побічні реакції, що виникають при вживанні алкогольних напоїв під час застосування лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам. При використанні штучного харчування (перорального або парентерального) розчини, що містять етанол, використовувати не слід.

Взаємодія з речовинами, що використовуються при лабораторних аналізах. Хибнопозитивна реакція на глюкозу в сечі може бути виявлена при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга.

Особливості щодо застосування

Гіперчутливість. Повідомлялося про випадки розвитку тяжких, а інколи і летальних реакцій гіперчутливості (анафілактичних реакцій) у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамними або цефалоспориновими антибіотиками, включаючи сульбактам/цефоперазон. Розвиток таких реакцій з більшою ймовірністю спостерігається в осіб з реакціями гіперчутливості до багатьох алергенів в анамнезі.

Перед початком терапії сульбактамом/цефоперазоном слід ретельно дослідити анамнез пацієнта щодо реакцій гіперчутливості до цефалоспоринів, пеніцилінів або інших лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання»). Антибіотики слід з обережністю призначати пацієнтам, які проявляють алергію в тій чи іншій формі, особливо на лікарські засоби.

При розвитку алергічних реакцій застосування препарату слід припинити та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування епінефрину. За потреби слід провести оксигенотерапію, застосувати внутрішньовенно стероїдні препарати, забезпечити прохідність дихальних шляхів, включаючи інтубацію (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про випадки розвитку шкірних реакцій тяжкого ступеня, інколи з летальним наслідком, таких як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона та ексфоліативний дерматит, у пацієнтів, які застосовували сульбактам/цефоперазон. У разі виникнення шкірної реакції тяжкого ступеня терапію сульбактамом/цефоперазоном слід припинити та розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування при порушеннях функції печінки. Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із захворюваннями печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напіввиведення цефоперазону із сироватки крові, як правило, подовжується, а виведення із сечею посилюється. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки в жовчі спостерігаються терапевтичні концентрації цефоперазону і лише подовження періоду напіввиведення у 2–4 рази.

Коригування дози може бути необхідним у разі тяжкої обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких захворювань печінки або у разі порушень функції нирок, що пов’язані з будь-яким із таких станів.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки та супутнім порушенням функції нирок потрібно контролювати концентрацію цефоперазону у сироватці крові та у разі необхідності коригувати дозування. Якщо не проводиться ретельного контролю концентрацій у сироватці крові, доза цефоперазону не повинна перевищувати 2 г/добу.

Загальні застереження. Повідомлялося про випадки крововиливів, іноді з летальним наслідком, при застосуванні сульбактаму/цефоперазону. Як і при застосуванні інших антибіотиків, у пацієнтів, які отримували сульбактам/цефоперазон, спостерігався дефіцит вітаміну К, що спричиняло коагулопатію. Механізм цього явища, ймовірно, пов’язаний із пригніченням кишкової бактеріальної флори, що в нормі синтезує вітамін К. До групи ризику належать пацієнти, у яких обмежене харчування, пацієнти з мальабсорбцією та пацієнти, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. У таких пацієнтів та пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, слід контролювати протромбіновий час (або міжнародне нормалізоване співвідношення) для виявлення можливої кровотечі, тромбоцитопенії, а при наявності показань призначати прийом вітаміну К. У випадку розвитку тривалої кровотечі, якщо немає інших причин цього явища,

слід припинити застосування сульбактаму/цефоперазону.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале застосування препарату Цефоперазон/Сульбактам може призвести до посиленого росту нечутливої мікрофлори. Протягом лікування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Як і при застосуванні інших сильнодіючих системних засобів, при тривалому застосуванні лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам рекомендовано періодично контролювати наявність проявів порушень функцій систем органів, включаючи порушення функції нирок, печінки та кровотворної системи, особливо у недоношених новонароджених та інших немовлят.

Про виникнення діареї, пов’язаної з *Clostridium difficile*, повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи сульбактам натрію/ цефоперазон натрію. Тяжкість проявів може коливатися від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних препаратів змінює нормальну флору кишечнику та призводить до підвищеного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А та В, що, у свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов’язаної з *C. difficile*. Штами *C. difficile,* що продукують гіпертоксини, підвищують захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії та можуть потребувати колектомії. Необхідно розглядати можливість цього діагнозу у всіх пацієнтів із діареєю, що виникає при застосуванні антибактеріальної терапії. Необхідний ретельний аналіз анамнезу, оскільки повідомлялося про розвиток діареї, пов’язаної з *C. difficile* через 2 місяці після завершення антибактеріальної терапії.

Діти.

Цефоперазон/Сульбактам ефективно застосовується немовлятам, проте всебічних досліджень застосування препарату недоношеним або доношеним новонародженим не проводили. Тому перед початком лікування недоношених або доношених новонароджених слід ретельно оцінити потенційну користь та ризик від застосування препарату.

У новонароджених із білірубіновою енцефалопатією цефоперазон не заміщує білірубін у місцях зв’язування з протеїнами плазми крові.

Цей лікарський засіб містить натрій — слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням функції нирок або пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження впливу препарату на репродуктивну функцію, що проводили на щурах у дозах, що у 10 разів перевищували дозу для людини, не виявили доказів погіршення фертильності, а також тератогенного впливу. Сульбактам і цефоперазон проникають крізь плацентарний бар'єр, але всебічних та добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводили. Зважаючи на те, що результати досліджень впливу препарату на репродуктивну функцію у тварин не завжди будуть такими ж при застосуванні у людей, препарат можна застосовувати у період вагітності лише при наявності чітких показань.

Період годування груддю. У грудне молоко проникає тільки невелика частина введеної дози сульбактаму та цефоперазону. Препарат слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю, незважаючи на те, що обидві складові препарату проникають у грудне молоко у незначній кількості.

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

Вплив лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами малоймовірний.

Спосіб застосування та дози

Препарат (комбінація сульбактаму натрію/ цефоперазону натрію) випускається у флаконах і застосовується лише парентерально.

Дорослі. Звичайна доза препарату для дорослих становить 2–4 г на добу (тобто від 1 до 2 г цефоперазону на добу) внутрішньовенно або внутрішньом'язово в рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин.

Співвідношення	Сульбактам/ цефоперазон (г)	Доза сульбактаму (г)	Доза цефоперазону (г)
1 : 1	2–4	1–2	1–2

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза препарату може бути підвищена до 8 г (тобто доза цефоперазону – 4 г), вводять внутрішньовенно у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму становить 4 г (8 г препарату).

Порушення функції печінки. Див. розділ «Особливості застосування».

Застосування при порушеннях функції нирок.

Режим дозування при застосуванні препарату слід коригувати для пацієнтів зі значним зниженням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) з метою компенсації зниженого кліренсу сульбактаму. Пацієнтам із кліренсом креатиніну 15–30 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 1 г, яка вводиться кожні 12 годин (максимальна добова доза сульбактаму – 2 г), а пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв слід призначати сульбактам у максимальній дозі 500 мг, яка вводиться кожні 12 годин (максимальна добова доза сульбактаму – 1 г). При тяжких інфекціях може виникнути необхідність додаткового окремого призначення цефоперазону.

Фармакокінетичний профіль сульбактаму суттєво змінюється при проведенні гемодіалізу.

Період напіввиведення цефоперазону із сироватки крові при гемодіалізі дещо зменшується. Отже, режим дозування слід встановити відповідно до періоду діалізу.

Застосування для осіб літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування для лікування дітей.

Звичайна доза препарату для дітей становить від 40 до 80 мг/кг маси тіла/добу (тобто 20–40 мг цефоперазону/кг маси тіла/добу), рівномірно розподілена на 2–4 дози.

Співвідношення	Сульбактам/ цефоперазон (мг/кг маси тіла/добу)	Доза сульбактаму (мг/кг маси тіла/добу)	Доза цефоперазону (мг/кг маси тіла/добу)
1 : 1	40–80	20–40	20–40

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза може бути підвищена до 160 мг/кг маси тіла/добу (80 мг цефоперазону/кг маси тіла/добу), рівномірно розділена на 2–4 дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування для лікування новонароджених. Новонародженим 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин. Максимальна добова доза сульбактаму для дітей не повинна перевищувати 80 мг/кг маси тіла/добу

(160 мг/кг маси тіла/добу лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам). У випадку необхідності застосування дози цефоперазону, що перевищує 80 мг/кг маси тіла/добу, додаткову дозу цефоперазону слід призначати окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Внутрішньовенне введення.

Для краплинної інфузії вміст кожного флакона лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам слід відновити у відповідній кількості 5 % водного розчину декстрози, 0,9 % розчину натрію хлориду для ін’єкцій або води для ін’єкцій, а потім довести до 20 мл тим самим розчином з подальшим введенням протягом 15–60 хв.

Відновлення.

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

Лактатний розчин Рінгера є прийнятним розчинником для проведення внутрішньовенної інфузії, але не для первинного відновлення (див. розділ «Несумісність»).

Для внутрішньовенної ін’єкції вміст кожного флакона слід розводити, як описано вище, та вводити протягом щонайменше 3 хвилин.

Внутрішньом’язове введення.

Лікарський засіб сумісний з такими розчинниками: вода для ін’єкцій, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози у 0,225 % розчині натрію хлориду та 5 % розчин декстрози у 0,9 % розчині натрію хлориду. Цефоперазон сумісний при концентраціях в діапазоні від 10 до 250 мг на 1 мл розчинника. Сульбактам сумісний при концентраціях в діапазоні від 5 до 125 мг на 1 мл розчинника.

Лактатний розчин Рінгера. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін’єкцій (див. розділ «Несумісність»). Необхідним є двоетапне розведення з використанням стерильної води для ін’єкцій (див. таблицю вище); потім отриманий розчин слід розвести лактатним розчином Рінгера для отримання концентрації сульбактаму 5 мг/мл (до 2 мл або 4 мл початково розбавленого розчину слід додати 50 мл або 100 мл лактатного розчину Рінгера відповідно).

Лідокаїн. 2 % розчин лідокаїну гідрохлориду є прийнятним розчинником для приготування розчину для внутрішньом’язового введення, але не для первинного розведення. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін’єкцій (див. розділ «Несумісність»).

Будь-який невикористаний продукт або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують дітям (Див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування

Інформації щодо гострої токсичності цефоперазону натрію та сульбактаму натрію у людей недостатньо. Очікується, що передозування препарату може спричиняти прояви, що, головним чином, є посиленням його побічних ефектів, про які повідомлялося при застосуванні препарату. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричиняти неврологічні реакції, у тому числі судоми. Оскільки цефоперазон та сульбактам виділяються із циркуляції шляхом гемодіалізу, ця процедура може посилювати виведення препарату з організму у разі передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні ефекти

Препарат загалом добре переноситься. Більшість побічних реакцій є легкого або помірного ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні.

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися під час прийому препарату Цефоперазон/Сульбактам. Частота побічних реакцій зазначена як: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією).

Побічні реакції наведено за системами органів згідно з MedRA у порядку клінічної важливості.

Системи органів	Частота	Побічні реакції
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Нейтропенія†, лейкопенія†, пряма позитивна проба Кумбса†, зниження рівня гемоглобіну†, зниження рівня гематокриту†, тромбоцитопенія†
	Часто	Коагулопатія*, еозинофілія†
	Частота невідома	Гіпопротромбінемія
З боку імунної системи	Частота невідома	Анафілактичний шок§, анафілактична реакція*§, анафілактоїдна реакція§, включаючи шок*, гіперчутливість*§
З боку нервової системи	Нечасто	Головний біль
З боку судинної системи	Частота невідома	Крововилив (включаючи летальний наслідок), васкуліт*, артеріальна гіпотензія*
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, нудота, блювання
	Частота невідома	Псевдомембранозний коліт*
З боку гепатобіліарної системи	Дуже часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази†, підвищення рівня аспартатамінотрансферази†, підвищення рівня лужної фосфатази крові†

Часто	Підвищення рівня білірубіну в крові†	
Частота невідома	Жовтяниця*	
З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Свербіж, кропив’янка
	Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз*§, ексфоліативний дерматит*§, синдром Стівенса – Джонсона, макулопапульозні висипи
З боку нирок та сечовидільної системи	Частота невідома	Гематурія*
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Нечасто	Флебіт у місці введення, біль у місці ін’єкції, пірексія, озноб

* Побічні реакції, про які повідомлялося у постмаркетинговий період.

† У розрахунки частоти побічних реакцій стосовно відхилень лабораторних показників від норми були включені всі доступні лабораторні значення, включаючи показники пацієнтів із порушеннями на початковому рівні. Такий консервативний підхід був взятий за основу через те, що початкова інформація не дає змогу диференціювати підгрупи пацієнтів із порушеннями на початковому рівні, які мали значущі зміни у лабораторних показниках, що були пов’язані із лікуванням, та пацієнтів, які не мали таких змін.

Порушення за такими показниками, як рівень лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, гемоглобіну та гематокриту, спостерігалися тільки у ході досліджень. Підвищення та зниження рівнів не диференціювали.

§ Надходили повідомлення про летальні наслідки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов’язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Співробітників системи охорони здоров’я просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

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

Несумістність

Аміноглікозиди. Розчини лікарського засобу Цефоперазон/Сульбактам та аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо є необхідність у комбінованій терапії препаратом Цефоперазон/Сульбактам та аміноглікозидами, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію, використовуючи окрему вторинну систему для внутрішньовенних інфузій, при цьому первинна система для внутрішньовенних інфузій повинна бути ретельно промита схваленим розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями препарату Цефоперазон/Сульбактам та аміноглікозидів були по можливості максимальними.

Лактатний розчин Рінгера. Первинне розведення лактатним розчином Рінгера не рекомендоване, оскільки встановлено, що ці речовини є несумісними. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін’єкцій, дає можливість уникнути несумісності при подальшому розведенні лактатним розчином Рінгера (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лідокаїн. Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано, оскільки ці речовини є несумісними. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін’єкцій, дає можливість уникнути несумісності при подальшому розведенні 2 % розчином лідокаїну хлориду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка

Порошок у скляних флаконах. По 1 або по 5 або по 10 флаконів вкладають у пачку з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

НСПС Хебей Хуамін Фармасьютікал Компані Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

№ 98 Хуан Роад, Економік енд Технолоджікал Девелопмент Зоне, Шічжуанг, CH 052165, Китай.