Состав

действующие вещества: сульбактам натрия, цефоперазон натрия;

1 флакон содержит сульбактама натрия эквивалентно 1 г сульбактама, цефоперазона натрия эквивалентно 1 г цефоперазона.

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Другие бета-лактамные антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ J01D D62.

Фармакодинамика

В состав препарата входят цефоперазон (цефалоспориновий антибиотик III поколения) и сульбактам (необратимый ингибитор большинства основных β-лактамаз, продуцируемых пенициллин-резистентными микроорганизмами). Антибактериальным компонентом препарата является цефоперазон, действует на чувствительные микроорганизмы в стадии активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны. Сульбактам не имеет реальной антибактериальной активности, кроме действия против Neisseriaceae и Acinetobacter. Однако биохимические исследования на бесклеточных бактериальных системах выявили способность сульбактама к необратимому угнетению важнейших β-лактамаз, продуцируемых пенициллин-резистентными микроорганизмами. Потенциал сульбактама относительно предотвращения деструкции пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами подтвержден в исследованиях на штаммах резистентных микроорганизмов, в которых сульбактам продемонстрировал выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспоринами. Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллиносвязывающими белками, чувствительные микроорганизмы становятся более чувствительными к действию сульбактама/цефоперазона, чем к действию одного цефоперазона.

Комбинация сульбактама и цефоперазона активна ко всем микроорганизмам, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, при применении указанной комбинации наблюдается синергизм действия ее компонентов в отношении таких микроорганизмов: Haemophilus influenzae, Bacteroides spp., Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogens, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Citrobacter diversus.

Сульбактам/цефоперазон in vitro активен в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов.

Грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus (штаммы, продуцирующие или не продуцирующие пенициллиназу), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae (преимущественно Diplococcus pneumoniae), Streptococcus pyogenes (β-гемолитический стрептококк группы А); Streptococcus agalactiae (β-гемолитический стрептококк группы В), большинство других видов β-гемолитичних стрептококков; большинство штаммов Streptococcus faecalis (энтерококки).

Грамотрицательные микроорганизмы: Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii (преимущественно Proteus morganii), Providencia rettgeri (преимущественно Proteus rettgeri), Providencia spp., Serratia spp. (Включая S. marcescens), Salmonella spp.и Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa и некоторые виды Pseudomonas, Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica.

Анаэробные микроорганизмы: грамотрицательные бациллы (включая Bacteroides fragilis, другие виды Bacteroides и Fusobacterium spp.) грамположительные и грамотрицательные кокки (включая Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp. и Veillonella spp.) грамположительные бациллы (включая Clostridium spp., Eubacterium spp. и Lactobacillus spp.).

Для препарата установлены такие диапазоны эффективных концентраций (МПК, мкг/мл по концентрации цефоперазона): чувствительные - менее 16, промежуточные - 17-36, резистентные - более 64.

Фармакокинетика

При введении препарата примерно 84% сульбактама и 25% цефоперазона выводится почками. Большая часть цефоперазона выводится с желчью. После введения сульбактама/цефоперазона средний период полувыведения сульбактама составляет 1 час, а цефоперазона - 1,7 часов. Концентрации в

плазме крови пропорциональны введенной дозы. Эти данные соответствуют фармакокинетическим параметрам компонентов при их раздельном употреблении.

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после введения 2 г препарата (1 г сульбактама, 1 г цефоперазона) внутривенно в течение 5 минут составляют 130,2 и 236,8 мкг/мл соответственно. Это свидетельствует о большем объеме распределения сульбактама (Vα = 18,0-27,6 л) по сравнению с распределением цефоперазона (Vα = 10,2-11,3 л). Оба компонента препарата интенсивно распределяются в тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, маточные трубы, яичники, матку. У детей период полувыведения сульбактама составляет от 0,91 до 1,42 часа, цефоперазона - от 1,44 до 1,88 часа. Данные про фармакокинетическое взаимодействие между сульбактамом и цефоперазоном при их одновременном применении в форме комбинации отсутствуют.

После многократном введении не выявлено никаких существенных изменений фармакокинетики компонентов сульбактама/цефоперазона и любой их кумуляции при употреблении через каждые 8-12 часов. Цефоперазон в значительной степени выделяется с желчью. Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови увеличивается, а степень выделения с мочой обычно повышается у пациентов с болезнями печени и обструкцией желчных путей. Даже в случаях тяжелого нарушения функции печени количество препарата в желчи достигает терапевтической концентрации в то время, как период полувыведение препарата из плазмы крови увеличивается лишь в 2-4 раза.

Показания

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей (верхних и нижних отделов);
- инфекции мочевыводящих путей (верхних и нижних отделов);
- перитонит, холецистит, холангит и другие инфекции брюшной полости;
- септицемия;
- менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых органов.

Противопоказания

Применение комбинированного препарата противопоказано пациентам с чувствительностью к сульбактаму, пенициллину или цефалоспорину в анамнезе.

Несовместимость. Несовместимость препарата и аминогликозидов не следует непосредственно смешивать, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Если комбинированная терапия препаратом и аминогликозидами является необходимым, следует применять их последовательную съемку капельную инфузию с применением отдельной вторичной внутривенной трубочной системы, при этом первичная внутривенная трубочная система должна быть тщательно промыта соответствующим раствором в перерыве между инфузиями указанных препаратов. Также целесообразно, чтобы в течение суток интервалы между приемами препарата и аминогликозидов были по возможности как продолжительными.

Первичное разведение лактатным раствором Рингера не рекомендуется из-за несовместимости. Однако применение двухэтапного процесса разведения, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении лактатным раствором Рингера. Для растворения нужно использовать стерильную воду для инъекций. При дальнейшем разведении следует применять двухэтапный метод, при котором стерильная вода для инъекций (раздел «Способ применения и дозы») в дальнейшем разводится лактатным раствором Рингера до концентрации сульбактама 5 мг/мл (используется разведение 2 мл первичного раствора в 50 мл или 4 мл первичного раствора в 100 мл лактатного раствора Рингера).

Первичное разведение 2% раствором лидокаина не рекомендуется из-за несовместимости. Однако применение двухэтапного метода разведения, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении 2% раствором лидокаина гидрохлорид. Для растворения нужно применять стерильную воду для инъекций. Для достижения концентраций цефоперазона 250 мг/мл или выше при дальнейшем разведении следует применять двухэтапный метод, при котором стерильная вода для инъекций в дальнейшем разводится 2% раствором лидокаина до получения раствора, содержащего до 250 мг цефоперазона и 125 мг сульбактама на 1 мл примерно в 0,5% растворе лидокаина гидрохлорида.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Аминогликозиды. Смешивание препарата с аминогликозидами в одном шприце приводит к взаимной инактивации; если эти группы антибактериальных агентов необходимо применить одновременно, то вводить их нужно в разные места с интервалом в 1 час. Препарат повышает риск развития нефротоксичности аминогликозидов, фуросемида.

Бактериостатические препараты (хлорамфеникол, эритромицин, сульфаниламиды, тетрациклин) снижают активность препарата.

Пробенецид уменьшает канальцевую секрецию сульбактама; результатом этого является увеличение их концентрации в плазме крови и периода полувыведения препаратов и повышения риска интоксикации. Усиливает риск кровотечения при применении с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Алкоголь. При употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после лечения цефоперазоном отмечались такие реакции как покраснение лица, потливость, головная боль, тахикардия. Аналогичные реакции наблюдались и при применении других цефалоспоринов. Пациентам следует быть осторожными при употреблении алкогольных напитков при применении препарата. При применении искусственного питания (перорального или парентального) растворы, содержащие этанол, использовать не следует.

Комбинированная терапия. Учитывая широкий спектр антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона, большинство инфекций можно адекватно лечить этим препаратом как монотерапии. Однако при определенных показаниях сульбактам/цефоперазон можно применять вместе с другими антибиотиками. Если при этом применять аминогликозиды, необходимо контролировать функции почек на протяжении всего курса терапии (также см. Раздел «Несовместимость»).

Взаимодействие с веществами, используемыми при лабораторных анализах. Ложно-положительная реакция на глюкозу в моче может быть обнаружена при применении раствора Бенедикта или Фелинга.

Особенности применения

Гиперчувствительность. Имеются сообщения о развитии тяжелых, а иногда и летальных анафилактических реакций у пациентов, получавших терапию бета-лактамам или цефалоспоринами. Возникновение таких реакций более вероятно у лиц с известной гиперчувствительностью ко многим аллергенам в анамнезе. При развитии аллергических реакций необходимо немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Тяжелые анафилактические реакции требуют немедленного применения неотложной терапии, в частности введение

адреналина. По показаниям возможно применение оксигенотерапии, введение кортикостероидов, обеспечение проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

Сообщалось о случаях развития кожных реакций тяжелой степени, иногда с летальным исходом, таких как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит у пациентов, получавших сульбактам/цефоперазон. В случае возникновения кожной реакции тяжелой степени терапию сульбактамом/цефоперазоном следует прекратить и начать соответствующее лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

Общие предостережения. Как и при применении других антибиотиков, лечение цефоперазоном у некоторых пациентов может приводить к развитию дефицита витамина К. Механизм этого явления, вероятно, связан с угнетением кишечной микрофлоры, в норме синтезирует данный витамин. Таким образом, группа риска включает пациентов с ограниченным питанием, нарушением всасывания (например при фиброзе желчного пузыря) и лиц, которые длительное время находятся на парентеральном (внутривенном) питании. У таких пациентов следует контролировать протромбиновое время. Аналогичный контроль следует осуществлять у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. В указанных случаях следует назначать прием экзогенного витамина К.

Сообщалось о случаях серьезных кровоизлияний, включая случаи с летальным исходом, при применении цефоперазона/сульбактама. К группе риска относятся пациенты с ограниченным питанием, мальабсорбцией и пациенты, длительно находящихся на парентеральном () питании. Следует осуществлять надзор за такими пациентами относительно признаков кровотечения, тромбоцитопении и гипопротромбинемии. В случае развития длительного кровотечения без выявления других причин этого явления следует прекратить применение препарата.

Как и при применении других антибиотиков, длительное лечение препаратом может привести к усиленному росту резистентной микрофлоры. В процессе лечения необходимо тщательно контролировать состояние пациентов. Следует быть готовым к периодическим проявлениям нарушений деятельности почек, печени и кроветворной системы, так же как и при применении других системных средств. Это особенно касается новорожденных, в частности недоношенных, а также других младенцев.

Необходимо периодически проверять, не появились во время длительного лечения проявления нарушений функций систем органов, включая нарушение функции почек, печени и кроветворной системы.

О возникновении диареи, связанной с Clostridium difficile (CDAD), сообщали при применении почти всех антибактериальных средств, включая сульбактам натрия/цефоперазон натрия. Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной диареи до летального колита. Лечение антибактериальными средствами подавляет нормальную флору толстой кишки, что приводит к усиленному росту C. difficile.

C. difficile продуцирует токсины A и B, имеющие значение в развитии CDAD. Гипертоксин, который продуцируют штаммы C. difficile, приводит к росту показателей заболеваемости и летальности, поскольку эти микроорганизмы могут быть рефрактерными к антимикробной терапии может приводить к необходимости проведения колэктомии. CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собрать анамнез болезни, поскольку о возникновении CDAD сообщали через 2 месяца после назначения антибактериальных средств.

При возникновении суперинфекции необходимо назначить соответствующее лечение.

Это лекарственное средство содержит натрий: препарат может быть непригоден для применения у пациентов, находящихся на диете с контролем содержания натрия.

Применение при нарушениях функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек различной степени при применении препарата общий клиренс сульбактама тесно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек отмечается существенное увеличение периода полувыведения сульбактама. Гемодиализ существенно влияет на срок полувыведения, общий клиренс и объем распределения сульбактама. Каких-либо изменений в фармакокинетике цефоперазона у пациентов с почечной недостаточностью не обнаружено.

Применение при нарушениях функции печени. Цефоперазон в значительной степени выделяется с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей период полувыведения цефоперазона в плазме крови обычно увеличивается, а выделение с мочой увеличивается. Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи оказываются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полураспада крови увеличивается в 2-4 раза.

В случаях тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или при наличии сопутствующих нарушений функции почек может потребоваться коррекция дозы.

Применение в старческом возрасте. При применении в качестве сульбактама, так и цефоперазона наблюдалось удлинение периода полувыведения, снижение общего клиренса и увеличение объема распределения по сравнению с данными добровольцев молодого возраста. Фармакокинетика сульбактама прямо коррелировала с уровнем функции почек, а фармакокинетика цефоперазона хорошо коррелировала с нарушениями функций печени.

Применение у детей. Исследования в педиатрической популяции не выявили каких-либо изменений фармакокинетики компонентов препарата, по сравнению со взрослыми лицами не имеет существенных различий.

Применение у младенцев. Препарат эффективно применяют младенцам. Однако всесторонних исследований применения недоношенным младенцам или новорожденным не проводили. Поэтому перед началом лечения недоношенных младенцев или новорожденных следует тщательно оценить потенциальную пользу и возможный риск терапии. Цефоперазон не вытесняет билирубин из мест связывания с белками плазмы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Влияние маловероятно.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат проникает через плацентарный барьер. Лечение беременных следует проводить только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период кормления грудью. В грудное молоко проникает только небольшая доля введенной дозы сульбактама и цефоперазона. Хотя обе составляющие препарата проникают в незначительном количестве в грудное молоко, препарат следует с осторожностью назначать кормящим грудью.

Способ применения и дозы

Раствор препарата можно вводить внутривенно и внутримышечно.

Комбинация сульбактама натрия/цефоперазона натрия представлена в виде сухого порошка для восстановления в соотношении 1:1 в пересчете на свободный сульбактам и цефоперазон. Флаконы с порошком в соотношении 1:1 содержат эквивалент 500 мг + 500 мг и 1000 мг + 1000 мг сульбактама и цефоперазона соответственно.

Взрослые. Обычная доза Цефосульбина для взрослых составляет 2-4 г в сутки (то есть от 1 до 2 г цефоперазона в сутки) внутривенно или внутримышечно в равномерно распределенных дозах каждые 12 часов.

Соотношение	Сульбактам/цефоперазон (г)	Доза сульбактама (г)	Доза цефоперазона (г)
1:1	2–4	1-2	1-2

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточную дозу Цефосульбина можно повысить до 8 г (то есть доза цефоперазона - 4 г) внутривенно в равномерно распределенных дозах каждые 12 часов. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г (8 г препарата Цефосульбин).

Применение пациентам с нарушенной функцией почек. Режим дозирования при применении препарата для лечения пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) подлежит коррекции с целью компенсации сниженного клиренса сульбактама. Пациентам с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин сульбактам назначают в максимальной дозе 1 г, которая вводится каждые 12 часов (максимальная суточная доза 2 г сульбактама), а пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин сульбактам назначают в максимальной дозе 500 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза 1 г сульбактама). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного назначения цефоперазона.

Фармакокинетический профиль сульбактама существенно нарушается при применении гемодиализа. Срок полувыведения цефоперазона в плазме крови при гемодиализе несколько уменьшается. Таким образом, режим дозирования при применении диализа должен корректировать.

Комбинированная терапия. Учитывая широкий спектр антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона, большинство инфекций эффективно лечатся монотерапией данным препаратом. Однако в некоторых случаях сульбактам/цефоперазон можно применять в комбинации с другими антибиотиками. В случае одновременного применения аминогликозидов необходимо контролировать функции почек и печени на протяжении всего курса лечения.

Применение пациентам с нарушенной функцией печени. Коррекция дозы может потребоваться в случаях тяжелой обструкционной желтухи и тяжелых

заболеваний печени или когда подобная патология сопровождается нарушением функции почек. Пациентам с нарушениями функции печени и сопутствующими нарушениями функции почек необходим контроль концентрации цефоперазона в плазме крови и при необходимости - соответствующая коррекция дозы. В случаях отсутствия тщательного контроля за концентрацией препарата в плазме крови доза цефоперазона не должна превышать 2 г в сутки.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Фармакокинетика».

Дети. Обычная доза Цефосульбинуâ для детей составляет от 40 до 80 мг/кг/сутки (то есть 20-40 мг цефоперазона/кг/сут), равномерно распределенная на 2-4 дозы.

Соотношение	Сульбактам/цефоперазон (мг/кг/сутки)	Доза сульбактама (мг/кг/сутки)	Доза цефоперазона (мг/кг/сутки)
1:1	40-80	20-40	20-40

При тяжелых или рефрактерных инфекциях эту дозу можно повысить до 160 мг/кг/сутки (80 мг цефоперазона/кг/сут), равномерно разделив ее на 2-4 дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

Новорожденные. Новорожденным 1-й недели жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сутки (160 мг/кг/сутки препарата Цефосульбина). В случаях, когда необходима доза цефоперазона, что превышает 80 мг/кг/сутки, дополнительную дозу цефоперазона следует применять отдельно (см. Раздел «Особенности применения»).

Введение.

Для капельной инфузии содержимое каждого флакона препарата Цефосульбина следует восстановить в соответствующем количестве 5% водного раствора глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или воды для инъекций, а затем развести в 20 мл тем же раствором с последующим введением в течение 15-60 минут.

Восстановления.

Общая доза (г)	Эквивалентная доза сульбактам + цефоперазон (г)	Эквивалентная доза сульбактам + цефоперазон (г)	Максимальная конечная концентрация (мг/мл)
1	0,5+0,5	3,4	125+125
2	1+1	6,7	125+125

Лактатный раствор Рингера является приемлемым растворителем для проведения инфузии, но не для первичного восстановления (см. Раздел «Несовместимость»).

Для инъекции содержимое каждого флакона следует разводить, как описано выше, и вводить в течение не менее 3 минут.

Внутривенное введение.

2% раствор лидокаина гидрохлорида является приемлемым растворителем для приготовления раствора для внутримышечного введения, но не для первичного разведения (см. Раздел «Несовместимость»).

Установлено, что Цефосульбин совместим с водой для инъекций, 5% раствором глюкозы, 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы в 0,225% растворе натрия хлорида и 5% декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида в концентрациях от 10 мг цефоперазона и 5 мг сульбактама на 1 мл и до 250 мг цефоперазона и 125 мг сульбактама на 1 мл.

Лактатный раствор Рингера. Для восстановления следует использовать стерильную воду для инъекций (см. Раздел «Несовместимость»). Необходимо двухэтапное разведения с использованием стерильной воды для инъекций (см. Таблицу выше) затем полученный раствор следует развести лактатным раствором Рингера для получения концентрации сульбактама 5 мг/мл (до 2 мл или 4 мл изначально разбавленного раствора следует добавить 50 мл или 100 мл лактатного раствора Рингера соответственно).

Лидокаин. Для восстановления следует использовать стерильную воду для инъекций (см. Раздел «Несовместимость»).

Любой неиспользованный продукт или отходы утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Дети

Препарат можно применять детям (см. выше).

Передозировка

Информации про острую токсичность цефоперазона натрия и сульбактама натрия у людей недостаточно. Передозировка препарата может вызвать проявления, представляющие собой усиленные побочные эффекты. Следует принимать во внимание, что высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в частности судороги. Поскольку цефоперазон и сульбактам выделяются из системы циркуляции путем гемодиализа, эта процедура может усиливать элиминацию препарата из организма в случае передозировки у пациентов с нарушением функции почек.

Побочные реакции

Сульбактам/цефоперазон в целом хорошо переносится. Большинство побочных реакций легкой или умеренной степени тяжести и имеют благоприятное течение при длительном лечении.

Сообщалось про следующие побочные реакции, которые наблюдались во время приема препарата Цефосульбин. Частота побочных реакций указанная: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - <1/10), нечасто (≥ 1/1000 - <1/100), редко (≥ 1/10000 - <1 / 1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющейся информации).

Все нижеприведенные побочные реакции приведены в соответствии с классами систем органов MedRA в порядке клинической значимости.

Классы систем органов	Частота	Побочные реакции
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения †, лейкопения †, прямая положительная проба Кумбса †, снижение уровня гемоглобина †, снижение уровня гематокрита †, тромбоцитопения †
	Часто	Коагулопатия *, эозинофилия †

Частота неизвестна	Гипопротромбинемия, анемия, гипопротромбинемия, удлинение протромбинового времени.	
Со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактический шок *§, анафилактическая реакция * §, анафилактоидная реакция§, включая шок *, гиперчувствительность * §
Со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль, снижение запаса концентрации альбумина, при лечении новорожденных с желтухой повышает риск развития билирубиновой энцефалопатии
Со стороны сосудистой системы	Частота неизвестна	Кровоизлияние (включая летальный исход), васкулит *, артериальная гипотензия * брадикардия/тахикардия, кардиогенный шок, остановка сердца.
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, тошнота, рвота
	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит * суперинфекции, гиперестезии слизистой оболочки полости рта.
Со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы †, повышение уровня аспартатаминотрансферазы †, повышение уровня щелочной фосфатазы крови †, билирубин
	Часто	Повышение уровня билирубина в крови †

Частота неизвестна	Желтуха *	
Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Зуд, крапивница, эритема
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз * §, эксфолиативный дерматит * §, синдром Стивенса - Джонсона, макулопапулезная сыпь
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Частота неизвестна	Гематурия *
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Нечасто	Флебит в месте введения, боль в месте инъекции, пирексия, озноб, ложноположительные результаты при определении содержания глюкозы в моче неферментативными методами.
Со стороны дыхательной системы	Нечасто	Ларингоспазм, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе и хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Редко аллергический ринит, одышка.

Частота побочных реакций согласно классификации Совета международных научно-медицинских организаций CIOMS III: очень часто ≥ 1/10 (≥ 10%), часто: ≥ 1/100 - <1/10 (≥ 1% - <10%), нечасто: ≥ 1/1000 - <1/100 (≥ 0,1% - <1%), частота неизвестна: невозможно оценить частоту по имеющейся информации.

* Побочные реакции, о которых сообщали в постмаркетинговый период.

† В расчеты частоты побочных реакций относительно отклонений лабораторных показателей от нормы были включены больше лабораторные значения, включая показатели пациентов с нарушениями на начальном уровне. Такой консервативный подход был взят за основу из-за того, что исходная информация не дает возможность дифференцировать подгруппы пациентов с нарушениями на начальном уровне, которые имели значимые изменения лабораторных показателей, которые были связаны с лечением, и пациентов, которые не имели таких изменений.

Нарушение по таким показателям как уровень лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита, наблюдались только в ходе исследований. Повышение и понижение уровней не дифференцировали.

§ Поступали сообщения о летальный исход.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции.

После регистрации лекарственного средства очень важно сообщать о подозреваемых побочные реакции. Это позволяет проводить мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого препарата. Сотрудников системы здравоохранения просят отчитываться о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

1 флакон в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Хаупт Фарма Латина С.р.л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Борго Сан Микеле С. С 156 км. 47, 600 - 04100 Латина (ЛТ), Италия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.