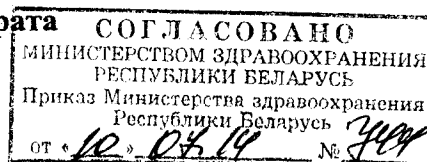


# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

**ЦЕФСУЛЬПИН-KGR**

(Cefsulpin)



## Общая характеристика:

*международное непатентованное название:* cefoperazone, combinations

*основные физико-химические свойства:* кристаллический порошок почти белого цвета. После растворения в стерильной воде для инъекций раствор прозрачный, бледно-желтого цвета.

*Handwritten:* Киле №9 - 26.06.14

## Состав: 1 флакон содержит:

*активные вещества:*

цефоперазон (в виде цефоперазона натрия) 250 мг и сульбактам (в виде сульбактама натрия) 250 мг;

цефоперазон (в виде цефоперазона натрия) 500 мг и сульбактам (в виде сульбактама натрия) 500 мг;

цефоперазон (в виде цефоперазона натрия) 1000 мг и сульбактам (в виде сульбактама натрия) 1000 мг;

**Форма выпуска.** Порошок для приготовления раствора для инъекций

**Фармакотерапевтическая группа.** Прочие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения. Код АТС J01D D62.

## Фармакологические свойства.

*Фармакодинамика.*

Цефсульпин является комбинацией сульбактама натрия/цефоперазона натрия. Сульбактам натрия является производным основного пенициллинового ядра. Он является необратимым ингибитором бета-лактамазы и применяется только парентерально. По химической структуре это сульфон натрия пенициллина. Содержит 92 мг натрия (4 мЭкв) на 1 грамм. Сульбактам – очень легко растворимый в воде кристаллический порошок почти белого цвета. Молекулярная масса 255,22.

Цефоперазон натрия – это полусинтетический цефалоспориновый антибиотик третьего поколения широкого спектра действия, применяется только парентерально. Содержит 34 мг натрия (1,5 мЭкв) на 1 грамм. Цефоперазон – это легко растворим в воде кристаллический порошок белого цвета. Молекулярная масса 667,65.

Антибактериальным компонентом сульбактама/цефоперазона является цефоперазон – цефалоспорин третьего поколения, действует против чувствительных микроорганизмов в стадии активной мультипликации путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны. Сульбактам не имеет выраженной антибактериальной активности, за исключением активности против *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*. Однако биохимические исследования на бесклеточных бактериальных системах показали, что сульбактам является необратимым ингибитором важнейших бета-лактамаз, продуцируемых микроорганизмами, резистентными к бета-лактамам антибиотикам.

Потенциал сульбактама по предотвращению деструкции пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами подтвержден в ходе исследований резистентных штаммов на целостных микроорганизмах, в которых сульбактам продемонстрировал выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспоридами. Так как сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, чувствительные штаммы становятся более уязвимыми к действию препарата Цефсульпин, чем к действию одного цефоперазона.

Комбинация сульбактама и цефоперазона активна против всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону. Кроме того, наблюдается синергизм действия (снижение минимальных концентраций комбинации, которые подавляют микроорганизмы примерно в 4 раза по сравнению с такими концентрациями для каждого компонента отдельно) против различных микроорганизмов,

с наиболее выраженным действием против следующих микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, виды *Bacteroides*, виды *Staphylococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogens*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

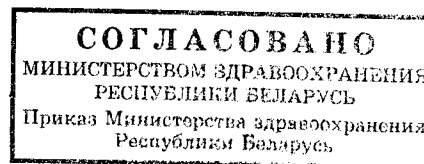
Цефсульпин проявляет активность *in vitro* в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов:

**Грамположительные микроорганизмы:**

- *Staphylococcus aureus* (штаммы, продуцирующие или не продуцирующие пенициллиназу);
- *Staphylococcus epidermidis*;
- *Streptococcus pneumoniae* (предыдущее название *Diplococcus pneumoniae*);
- *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А);
- *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы В);
- большинство других штаммов бета-гемолитических стрептококков;
- многие штаммы *Streptococcus faecalis* (энтерококки).

**Грамотрицательные микроорганизмы:**

- *Escherichia coli*;
- виды *Klebsiella*;
- виды *Enterobacter*;
- виды *Citrobacter*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Proteus mirabilis*;
- *Proteus vulgaris*;
- *Morganella morganii* (предыдущее название *Proteus morganii*);
- *Providencia rettgeri* (предыдущее название *Proteus rettgeri*);
- виды *Providencia*;
- виды *Serratia* (включая *S. marcescens*);
- виды *Salmonella* и *Shigella*;
- *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 виды *Fusobacterium*).
- Грамположительные и грамотрицательные кокки (включая виды *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Veillonella*).
- Грамположительные бациллы (включая виды *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus*).

Для Цефсульпина установлены такие диапазоны эффективных концентраций:

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК)  
(мкг/мл, как концентрации цефоперазона)

Чувствительные	≤ 16
Промежуточные	17-63
Резистентные	≥ 64
Размеры диска зоны чувствительности (мм, Кирби-Бауэр)	
Чувствительные	≥ 21
Промежуточные	16-20
Резистентные	≤ 15

Для определения МИК следует применять серийные разведения сульбактама / цефоперазона с помощью метода разведения агара или бульона. Рекомендовано применение теста

чувствительности диска, который содержит 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона. Лабораторный ответ «чувствителен» означает, что на микроорганизм - возбудитель инфекции, вероятно, будет эффективно влиять терапия Цефсульпином, а ответ «резистентный» означает, что эффективное воздействие маловероятно. «Промежуточный» ответ означает, что микроорганизм может быть чувствителен к Цефсульпину при применении последнего в высоких дозах или инфекция развилась в тех тканях или жидкостях организма, где ожидается достижение высоких концентраций антибиотика.

Рекомендуемые величины диапазона качества для чувствительных к сульбактаму/цефоперазону 30 мкг/75 мкг дисков:

Контрольный штамм	Размер зоны (мм)
Виды <i>Acinetobacter</i> ATCC 43498	26-32
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> ATCC 27853	22-28
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27-33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	23-30

#### Фармакокинетика.

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после однократного введения в течение 5 минут 2 граммов (в соотношении 1: 1) Цефсульпина (1 г сульбактама + 1 г цефоперазона) у здоровых добровольцев составляли 130 и 236,8 мкг / мл, соответственно. Это свидетельствует о большем объеме распределения сульбактама ( $V_d = 18,0-27,6$  л) по сравнению с распределением цефоперазона ( $V_d = 10,2-11,3$  л).

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после однократного введения в течение 15 мин 4,5 г (в соотношении 1: 2) Цефсульпина (1,5 г сульбактама + 3 г цефоперазона) у здоровых добровольцев составляли 88,3 мкг / мл и 416 , 1 мкг / мл, соответственно.

Максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона в сыворотке крови после первого внутримышечного введения 1,5 г Цефсульпина (0,5 г сульбактама + 1 г цефоперазона) у здоровых добровольцев составляла 11,0 мкг / мл и 45,3 мкг / мл, и 29,9 мкг / мл и 58,4 мкг / мл, соответственно, после введения 7-й дозы при применении препарата каждые 12 часов.

Примерно 84% дозы сульбактама и 25% дозы цефоперазона, полученной при введении препарата сульбактам / цефоперазон, выводится через почки. Большая часть оставшейся дозы цефоперазона выводится с желчью. После введения сульбактама / цефоперазона средний период полувыведения сульбактама составляет 1 час, а цефоперазона - 1,7 часов. Концентрации в плазме пропорциональны введенной дозе. Эти данные соответствуют ранее опубликованным результатам фармакокинетического исследования этих компонентов при их отдельном применении.

После внутримышечного введения 1,5 г Цефсульпина (0,5 г сульбактама и 1 г цефоперазона) максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона в плазме крови достигались в период времени от 15 мин до 2 часов после введения препарата. Средние значения максимальных концентраций составляли 19,0 и 64,2 мкг / мл сульбактама и цефоперазона, соответственно.

После многократного введения препарата не сообщалось о каких-либо существенных изменениях фармакокинетики компонентов Цефсульпина и не наблюдалась любая их кумуляция при применении через каждые 8-12 часов.

*При нарушении функции печени.*

*См. раздел «Особенности применения».*

У пациентов с нарушением функции почек различной степени, которым вводили Цефсульпин, общий клиренс сульбактама в организме высоко коррелировал с клиренсом креатинина. У пациентов с нефункционирующей почкой средний срок полувыведения сульбактама был значительно больше (в среднем 6,9 и 9,7 часа по данным разных исследований). Применение гемодиализа значительно изменяет срок полувыведения, общий клиренс организма и объем распределения сульбактама. Не наблюдалось значимых различий в фармакокинетике цефоперазона у пациентов с почечной недостаточностью.

*Применение у пациентов пожилого возраста*

Фармакокинетика Цефсульпина изучалась у пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек и нарушением функции печени. Оба компонента препарата, сульбактам и цефоперазон имели большой срок полувыведения, меньший клиренс и больший объем распределения по сравнению с соответствующими показателями у добровольцев. Фармакокинетические данные для сульбактама соотносятся со степенью нарушения функции почек, тогда как данные для цефоперазона соотносятся со степенью нарушения функции печени.

#### *Применение у детей*

Исследования, которые проводились у детей, показали отсутствие каких-либо существенных изменений фармакокинетики компонентов Цефсульпина по сравнению с данными для взрослых пациентов. У детей средний период полувыведения сульбактама колебался от 0,91 до 1,42 часов, цефоперазона - от 1,44 до 1,88 часов.

Сульбактам и цефоперазон хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, фаллопиевы трубы, яичники, матку и другие.

Нет доказательств любого фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефоперазоном при их совместном применении в форме препарата Цефсульпин.

Цефоперазон не замещает билирубин в местах связывания с белками плазмы крови.

#### **Показания к применению.**

##### *Монотерапия.*

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

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

#### **Способ применения и дозы.**

Перед применением проводят кожную пробу на чувствительность к антибиотику. В случае применения лидокаина в качестве дополнительного растворителя обязательным является проведение кожной пробы на чувствительность к лидокаину.

Дозу, способ введения и курс лечения устанавливает врач индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания.

Вводят внутривенно (струйно или капельно), внутримышечно.

*Применение для лечения взрослых.*

Таблица 1

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

Препарат следует вводить каждые 12 часов, в равномерно распределенных дозах.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза Цефсульпина может быть повышена до 8 г при применении 1:1 (то есть доза цефоперазона составляет 4 г) в равномерно распределенных дозах каждые 12 часов. Рекомендованная максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

*Применение при нарушениях функции почек.* Режим дозирования при применении Цефсульпина для лечения пациентов со значительным снижением функций почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) подлежит коррекции с целью компенсации сниженного клиренса сульбактама.

Пациентам с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин необходимо назначать сульбактам 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 следует назначать сульбактам в максимальной дозе 500 мг, которая вводится каждые 12 часов (максимальная суточная доза - 1 г сульбактама). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость в дополнительном назначении цефоперазона.

Фармакокинетический профиль сульбактама существенно нарушается при применении гемодиализа. Период полувыведения цефоперазона при гемодиализе несколько уменьшается. Таким образом, дозовый режим при применении диализа следует корректировать.

*Применение при нарушениях функции печени.* Коррекция дозы может быть необходима в случаях тяжелой обструкционной желтухи и тяжелых заболеваний печени или когда любая из этих патологий сопровождается нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующими нарушениями функции почек необходим контроль концентрации цефоперазона в плазме крови и при необходимости - соответствующее корректирование дозы. В таких случаях доза цефоперазона не должна превышать 2 г в сутки.

*Применение для лечения детей.*

Таблица 2

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

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

Препарат необходимо вводить каждые 6-12 часов, распределяя дозы равномерно.

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза может быть повышена до 160 мг/кг/сут (80 мг/кг/сут цефоперазона). Суточную дозу следует вводить, распределяя её на 2-4 равные дозы.

*Применение для лечения новорожденных.* Новорожденным детям 1-й недели жизни препарат следует вводить каждые 12 часов. Максимальная суточная доза сульбактама для детей грудного возраста не должна превышать 80 мг/кг (160 мг/кг/сут Цефсульпина). В случае, когда необходимая доза цефоперазона превышает 80 мг/кг/сут, дополнительную дозу цефоперазона нужно назначать отдельно.

*Внутривенное применение.*

*Способ разведения.*

*1 этап.* Приготовление первичного раствора.

Содержимое флакона необходимо растворить в стерильной воде для инъекций в соотношениях, указанных в таблице 3.

Таблица 3

Общая доза (г)	Эквивалентная доза сульбактам + цефоперазон (г)	Объем растворителя, (мл)	Максимальная конечная концентрация (мг/мл)
0,5	0,25 + 0,25	2	125 + 125
1	0,5 + 0,5	4	125 + 125
2	1 + 1	8	125 + 125

*2 этап.* Приготовление вторичного раствора.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Для проведения внутривенных струйных инфузий полученный первичный раствор Цефсульпина доводят растворителем до объема 20 мл и вводят медленно на протяжении не менее 3 мин. Для проведения внутривенных капельных инфузий полученный первичный раствор Цефсульпина добавляют к растворителю (0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы (декстрозы) или раствор Рингера). Готовый вторичный раствор Цефсульпина вводят внутривенно капельно на протяжении 15-60 мин. Раствор Рингера латтат является приемлемым раствором для разведения при внутривенной инфузии, но не для первичного разведения. *Внутримышечное применение.* Лидокаина гидрохлорид является приемлемым раствором для разведения при внутримышечном применении, но не для первичного разведения. Для проведения внутримышечной инъекции разведение лекарственного средства проводят в два этапа. Сначала готовят первичный раствор в стерильной воде для инъекций, а затем в этот раствор добавляют 2 % раствора лидокаина гидрохлорида. Приблизительная концентрация лидокаина во вторичном растворе – 0,5 %.

### **Побочное действие.**

При объединении данных клинических сравнительных и несравнительных исследований наблюдались нижеприведенные побочные эффекты со следующей частотой: очень часто ( $\leq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $<1/10\ 000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ), неизвестно.

*Инфекции и инвазии:* псевдомембранозный колит (*неизвестно*).

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота и рвота (*нечасто*), диарея (*часто*).

*Аллергические реакции:* крапивница (*редко*), макулопапулезная сыпь (*нечасто*), зуд, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (*неизвестно*). Возможно развитие анафилактического шока.

*Со стороны системы крови:* обратимая нейтропения, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина и показателя гематокрита (*нечасто*), эозинофилия, гипопротромбинемия (*часто*), лимфопения, лейкопения (*неизвестно*), дефицит витамина К.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия, васкулит (*неизвестно*).

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* гематурия (*неизвестно*).

*Изменения лабораторных показателей:* временное повышение функциональных печеночных проб – активности АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы и уровня билирубина в сыворотке крови, повышение уровня азота мочевины крови, положительный прямой тест Кумбса (*часто*) повышение уровня креатинина, цилиндрурия (*редко*), снижение уровня гемоглобина или гематокрита, уменьшение количества нейтрофилов (*нечасто*).

*Общие проявления:* головная боль и головокружение, лихорадка, озноб, фасцикуляции, повышенная потливость, ощущение прилива крови (*редко*).

*Местные реакции:* боль, уплотнение в месте введения (*редко*), флебит после внутривенного введения (*нечасто*).

*Прочие:* развитие кандидоза, кольпита (*редко*).

### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к антибиотикам пенициллинового и цефалоспоринового ряда; сульбактаму, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина составляет 30 мл/мин).

### **Передозировка.**

Информация относительно острой интоксикации цефоперазоном натрия и сульбактамом натрия у человека ограничена. Передозировка препарата может вызвать проявления, представляющие собой усиление проявлений его побочных эффектов. Следует брать во внимание, что высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в частности судороги, развитие обратимой энцефалопатии. Так как цефоперазон и сульбактам выделяются из системы циркуляции путем гемодиализа, эта

процедура может ускорять выведение препарата из организма у пациентов с нарушением функции почек в случае передозировки.

### Особенности применения.

По возможности до начала лечения необходимо определить чувствительность возбудителей инфекции к препарату. При лечении тяжелых инфекций препарат следует назначать немедленно.

#### *Гиперчувствительность.*

Сообщалось о развитии тяжелых, а иногда и летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, которые получали терапию бета-лактамами или цефалоспориновыми антибиотиками. Возникновение таких реакций чаще наблюдается у лиц с реакциями гиперчувствительностью ко многим аллергенам в анамнезе. При развитии аллергических реакций следует немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Тяжелые анафилактические реакции требуют срочного применения эпинефрина. По показаниям возможно применение оксигенотерапии, внутривенного введения стероидных препаратов, обеспечение проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

#### *Применение при нарушении функции печени.*

Цефоперазон в значительной мере выводится с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчеотводящих путей период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови, как правило, продлевается, а выведение с мочой усиливается. Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи выявляются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полувыведения увеличивается только в 2-4 раза.

Коррекция дозы может быть необходимой в случае тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или в случае нарушений функции почек, что может быть связано с любым из этих состояний.

У пациентов с нарушением функции печени и сопутствующих нарушениях функции почек необходимо контролировать концентрацию цефоперазона в плазме крови и при необходимости корректировать дозирование. У таких случаях доза цефоперазона не должна превышать 2 г в сутки.

*Общие предупреждения.* Как и при применении других антибиотиков, лечение цефоперазоном у некоторых пациентов может привести к развитию дефицита витамина К. Механизм этого явления, вероятно, связан с подавлением кишечной микрофлоры, что в норме синтезирует данный витамин. Таким образом, в группу риска входят пациенты с ограниченным питанием, мальабсорбцией (например, при муковисцидозе) и пациенты, которые долгое время находятся на парентеральном (внутривенном) питании. У таких пациентов, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, следует контролировать протромбиновое время, как в начале, так и в конце применения цефоперазона. В отмеченных случаях при наличии показаний необходимо назначать прием экзогенного витамина К.

Как и при применении других антибиотиков, продолжительное лечение Цефсульпином может привести к усиленному росту нечувствительной микрофлоры. Во время лечения следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Как и при применении других сильнодействующих системных средств, целесообразно периодически контролировать, не возникли ли во время продолжительного лечения проявления нарушений функций систем органов, включая нарушения функции почек, печени и кровеносной системы. Это особенно важно для новорожденных, в частности недоношенных, а также других грудных детей.

О возникновении диареи, связанной с *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось 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 А и В, имеющие значение в развитии CDAD. Гипертоксин, который продуцируют штаммы *C. difficile*, вызывает рост показателей заболеваемости и смертности, так как эти микроорганизмы могут быть рефрактерными к антимикробной терапии, что может приводить к необходимости проведения колэктомии. CDAD необходимо рассматривать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

тщательно собрать анамнез болезни, так как о возникновении CDAD сообщалось через два месяца после назначения антибактериальных средств.

#### *Нарушение баланса микрофлоры кишечника.*

Длительное применение Цефсультин может изменять нормальную микрофлору кишечника и стимулировать рост резистентных микроорганизмов.

#### *Применение при нарушении функции почек.*

У пациентов с нарушением функции почек разной степени при применении Цефсультин общий клиренс сульбактама тесно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с нефункционирующими почками отмечается существенное увеличение периода полужизни сульбактама. Гемодиализ существенно влияет на срок полужизни, общий клиренс и объем распределения сульбактама. Никаких изменений в фармакокинетике цефоперазона у больных с почечной недостаточностью не обнаружено.

Цефоперазон не замещает билирубин в местах связывания с протеинами плазмы.

Этот лекарственный препарат содержит натрий: препарат может быть непригоден для применения пациентам, находящимся на диете с контролем содержания натрия.

#### *Нарушение системы свертывания крови.*

Может развиваться дефицит витамина К. В группу риска входят пациенты с ограниченным питанием, нарушением всасывания (например, при муковисцидозе), а также пациенты, находящиеся длительное время на парентеральном питании. У таких пациентов необходимо контролировать протромбиновое время (или международное нормализованное соотношение). Соответствующий контроль необходимо обеспечить за пациентами, получающими терапию антикоагулянтами. В этих случаях следует дополнительно назначать витамин К.

Во время продолжительного лечения препаратом необходимо проводить мониторинг общего состояния организма, особенно функционирования почек, печени и системы крови. Возможны псевдоположительные результаты при определении концентрации глюкозы в моче неферментными методами и при определении реакции Кумбса. При лечении Цефсультин следует воздерживаться от употребления алкогольных напитков.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Сульбактам и цефоперазон проникают сквозь плацентарный барьер. Допускается применение препарата во время беременности только в случае крайней необходимости. Сульбактам и цефоперазон проникают в грудное молоко, поэтому в период лечения следует воздержаться от кормления грудью.

#### *Дети.*

Применяют у детей с первых дней жизни, однако всесторонние исследования использования препарата для лечения недоношенных или доношенных новорожденных не проводились. Поэтому, с осторожностью назначают новорожденным и недоношенным детям. При применении новорожденным, особенно недоношенным и грудным детям может возникать периодическое и обратимое нарушение функционирования почек, печени и системы кроветворения. Применять препарат можно только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для ребенка.

#### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работы с другими механизмами.*

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и работать со сложными механизмами маловероятно.

#### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*

##### *Комбинированная терапия.*

Учитывая широкий спектр антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона, большинство инфекций возможно адекватно лечить этим антибиотиком в виде монотерапии. Однако при определенных показаниях сульбактам/цефоперазон можно применять совместно с другими антибиотиками. Если при этом применяются аминогликозиды, в течение всего курса терапии необходимо контролировать функцию почек.



Применение Цефсультину одновременно с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов и антикоагулянтами (нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты, сульфипиразон, гепарин) или тромболитиками повышает риск развития кровотечения. Пробенецид снижает канальцевую секрецию препарата в почках. Аллопуринол и ампициллин при совместном применении с Цефсультинум увеличивают частоту возникновения кожных высыпаний.

**Алкоголь.** В случаях употребления алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после лечения цефоперазоном отмечали 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 во время применения Цефсультину. В случае искусственного питания (перорального или парентального) растворы, содержащие этанол, использовать не следует.

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

#### **Несовместимость.**

##### Аминогликозиды.

Растворы Цефсультину и аминогликозидов не следует непосредственно смешивать, так как между ними существует физическая несовместимость. Если комбинированная терапия Цефсультинум и аминогликозидами необходима, следует применять их последовательную раздельную капельную инфузию с применением отдельной вторичной внутривенной трубчатой системы, при этом первоначальная внутривенная трубчатая система должна быть тщательно промыта соответствующим раствором в перерыве между инфузиями указанных препаратов. Также целесообразно, чтобы в течение суток интервалы между введениями Цефсультину и аминогликозидов были по возможности максимальными.

##### Раствор Рингера лактата.

Первичное разведение раствором Рингера лактата не рекомендуется, так как эти препараты несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разведения, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении раствором Рингера лактата. При дальнейшем разведении первичный раствор Цефсультину (таблица 3 приведена в разделе «Способ применения и дозы») разводится раствором Рингера лактата до концентрации сульбактама 5 мг/мл (используется разведение 2 мл первичного раствора в 50 мл или 4 мл первичного раствора в 100 мл раствора Рингера лактата).

##### Лидокаин.

Первичное разведение 2 % раствором лидокаина не рекомендуется, так как эти препараты несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разведения, при котором первичным растворителем является стерильная вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении 2 % раствором лидокаина хлорида. Для получения раствора, который содержит до 125 мг цефоперазона и 125 мг сульбактама на 1 мл в 0,5 % растворе лидокаина хлорида первичный раствор Цефсультину разводят 2 % раствором лидокаина.

#### **Условия и срок хранения.**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

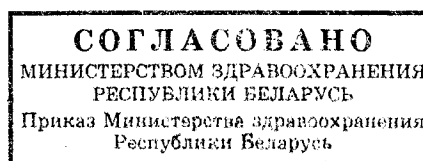
Срок годности 2 года.

#### **Условия отпуска.**

По рецепту.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Для дозировки 250 мг/250 мг: порошок в стеклянном флаконе, герметично закупоренном резиновой пробкой, обжатой комбинированным алюминиевым колпачком типа Flip Off с крышечкой зеленого цвета.



Для дозировки 500 мг/500 мг: порошок в стеклянном флаконе, герметично укупоренном резиновой пробкой, обжатой комбинированным алюминиевым колпачком типа Flip Off с крышкой розового цвета.

Для дозировки 1000 мг/1000 мг: порошок в стеклянном флаконе, герметично укупоренном резиновой пробкой, обжатой комбинированным алюминиевым колпачком типа Flip Off с крышкой голубого цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

**Производитель.** Самруд Фармасьютикалз Пвт. Лтд., Индия.

Плот № Джей-174 и Джей-168, Ем. Ай. Ди. Си., Тарапур, Бойсар, Дист. Тхейн – 401 506, Индия.

Упаковано ОАО "Несвижский завод медицинских препаратов"

Республика Беларусь, 222603, Минская область, Несвижский район, пос. Альба, ул. Заводская, 1.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь