

Состав

действующие вещества: cefoperazone, sulbactam;

1 флакон содержит стерильной смеси цефоперазона натриевой соли и сульбактама натриевой соли (1:1), в пересчете на цефоперазон – 1,0 г и сульбактам – 1,0 г.

Лекарственная форма

Порошок для раствора для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного использования. Другие бета-лактамы. Цефалоспорины третьего поколения. Код АТХ J01D D62.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Гепацеф Комби является комбинацией сульбактама натрия и 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 пеницилината. Содержит 92 мг натрия (4 мЕкв) на 1 грамм. Сульбактам - очень легко растворим в воде кристаллический

порошок белого цвета. Молекулярная масса составляет 255,22.

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

Механизм действия.

Антибактериальным компонентом препарата Гепациф Комби является цефоперазон - цефалоспорин III поколения, действует против чувствительных микроорганизмов в стадии активной мультипликации путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной стенки.

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-лактамным антибиотикам.

Потенциал сульбактама по предотвращению деструкции пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами был подтвержден в ходе исследований целостных микроорганизмов с использованием резистентных штаммов, при которых сульбактам продемонстрировал выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспоринами.

Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, часто чувствительные штаммы становятся более уязвимыми к действию препарата Гепациф Комби, 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, подавляют микроорганизмы примерно в 4 раза по сравнению с такими концентрациями для каждого компонента

отдельно) против различных микроорганизмов из самых выраженным действием против таких микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, виды *Bacteroides*, виды *Staphylococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Гепациф Комби проявляет активность *in vitro* в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов.

Грамположительные микроорганизмы:

- *Staphylococcus aureus* (штаммы, продуцирующие или не продуцирующие пеницилиназу);
- *Staphylococcus epidermidis*;
- *Streptococcus pneumoniae* (прежнее название *Diplococcus pneumoniae*);
- *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А);
- *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитические стрептококки группы В);
- большинство других штаммов бета-гемолитических стрептококков;
- много штаммов *Streptococcus faecalis* (энтерококк).

Грамотрицательные микроорганизмы:

- *Escherichia coli*;
- виды *Klebsiella*;
- виды *Enterobacter*;
- виды *Citrobacter*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Proteus mirabilis*;
- *Proteus vulgaris*;
- *Morganella morganii* (прежнее название *Proteus morganii*);
- *Providencia rettgeri* (прежнее название *Proteus rettgeri*);
- виды *Providencia*;

- виды *Serratia* (включая *S. marcescens*);
- виды *Salmonella* та *Shigella*;
- *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие 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*).

Установлен такой диапазон чувствительности к препарату Гепациф Комби.

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

Чувствительные	≤ 16
Промежуточные	17-63
Резистентные	≥ 64

Размеры диска зоны чувствительности (мм, тест Кирби - Бауэра):

Чувствительные	≥ 21
----------------	-----------

Промежуточные	16–20
Резистентные	≤ 15

Для определения МИК можно применять серийные разведения препарата Гепациф Комби с помощью метода разведения в агаре или бульоне. Рекомендовано применение теста чувствительности диска, содержащего 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона.

Лабораторный ответ «чувствительный» означает, что терапия препаратом Гепациф Комби, вероятно, будет эффективно влиять на микроорганизм-возбудитель инфекции, а ответ «резистентный» означает, что такой эффективное воздействие маловероятно. Ответ «промежуточный» означает, что микроорганизм может быть чувствительным к препарату Гепациф Комби при применении последнего в более высоких дозах или если инфекция развилась в тех тканях или жидкостях организма, где достигаются высокие концентрации антибиотика.

Рекомендуемые лимиты контроля качества для дисков чувствительности к сульбактама/цефоперазона 30 мкг/75 мкг:

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

Фармакокинетика.

Распределение.

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после введения в течение 5 минут разовой дозы 2 г (в соотношении 1: 1) препарата Гепациф Комби (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 введения в течение 15 минут разовой дозы 4,5 г (в соотношении 1: 2) препарата Гепациф Комби (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 введения 1,5 г препарата Гепациф Комби (0,5 г сульбактама + 1 г цефоперазона) у здоровых добровольцев составляла 11 мкг/мл и 45,3 мкг/мл и 29 9 мкг/мл и 58,4 мкг/мл соответственно после введения седьмой дозы при применении препарата каждые 12 часов.

Выведение.

При применении препарата Гепациф Комби примерно 84 % дозы сульбактама и 25 % дозы цефоперазона выводится почками.

Большинство дозы цефоперазона, что осталась, выводится с желчью.

После введения препарата Гепациф Комби период полувыведения сульбактама составляет примерно 1 час, цефоперазона - 1,7 часа.

Концентрации в плазме крови пропорциональны введенной дозы. Эти данные соответствуют ранее опубликованным результатам фармакокинетического исследования этих компонентов при их отдельном применении.

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

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

Пациенты с нарушениями функции печени.

См. раздел «Особенности применения».

Пациенты с нарушениями функции почек.

У пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести, которым вводили Гепациф Комби, общий клиренс сульбактама в организме в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с нефункционирующей почкой период полувыведения сульбактама был значительно длиннее (в среднем 6,9 и 9,7 часа по данным разных исследований). Применение гемодиализа значительно изменяет период полувыведения, общий клиренс организма и объем распределения сульбактама. Не наблюдалось значимых различий в фармакокинетике цефоперазона у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста.

Фармакокинетику препарата Гепациф Комби изучали у пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек и нарушением функции печени. Оба компонента препарата, сульбактам и цефоперазон, имели более длительный период полувыведения, ниже клиренс и больший объем распределения по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические данные для сульбактама хорошо коррелируют со степенью нарушения функции почек, тогда как данные для цефоперазона хорошо коррелируют со степенью нарушения функции печени.

Дети.

Исследования, которые проводили с участием детей, продемонстрировали отсутствие каких-либо существенных изменений фармакокинетики компонентов препарата Гепациф Комби по сравнению с данными для взрослых пациентов. У детей период полувыведения сульбактама колебался от 0,91 до 1,42 часа, цефоперазона - от 1,44 до 1,88 часа.

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

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

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

Показания

Препарат применяют для лечения 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, эндометриты, гонорея и другие инфекции половых органов.

Противопоказания

Гепацеф Комби противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к действующим веществам (сульбактам, цефоперазон), бета-лактамам или любым вспомогательным веществам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинированная терапия. Учитывая широкий спектр активности сульбактама/цефоперазона, для адекватного лечения большинства инфекций можно применять Гепацеф Комби в качестве монотерапии. Однако при определенных показаниях Гепацеф Комби можно применять вместе с другими антибиотиками. При одновременном применении аминогликозидов необходимо контролировать функции почек на протяжении всего курса терапии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Несовместимость»).

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. Пациентов следует предупреждать о возможных побочных реакциях, возникающих при употреблении алкогольных напитков во время применения препарата. Пациентам, нуждающимся искусственного питания (перорального или парентерального), не следует вводить растворы, содержащие этанол.

Взаимодействие с веществами, используемыми при лабораторных анализах. При применении раствора Бенедикта или Фелинга может возникнуть ложно-положительная реакция на глюкозу в моче.

Особенности по применению

Гиперчувствительность. Сообщалось о случаях развития тяжелых, а иногда и летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших терапию бета-лактамами или цефалоспориновыми антибиотиками, включая сульбактам/цефоперазон. Развитие таких реакций с большей вероятностью наблюдается у лиц с реакциями гиперчувствительности ко многим аллергенам в анамнезе.

Перед началом терапии сульбактамом/цефоперазоном следует тщательно исследовать анамнез пациента относительно реакций гиперчувствительности к цефалоспорином, пенициллинам или другим лекарственным средствам (см. раздел «Противопоказания»). Антибиотики следует с осторожностью назначать пациентам, проявляющим аллергию в той или иной форме, особенно на лекарственные средства.

При развитии аллергических реакций применение препарата следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Тяжелые анафилактические реакции требуют немедленного применения эпинефрина. При необходимости следует провести оксигенотерапию, применить внутривенно стероидные препараты, обеспечить проходимость дыхательных путей, включая интубацию (см. раздел «Побочные реакции»).

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»).

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 из сыворотки крови, как правило, увеличивается, а выведение с мочой усиливается. Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи наблюдаются терапевтические концентрации цефоперазона и наблюдается только удлинение периода полувыведения в 2-4 раза.

Корректировка дозы может потребоваться в случае тяжелой обструкции желчевыводящих путей, тяжелых заболеваний печени или в случае нарушений функции почек, связанные с любым из таких состояний.

У пациентов с нарушениями функции печени и сопутствующим нарушением функции почек следует контролировать концентрацию цефоперазона в сыворотке крови и в случае необходимости корректировать дозу. В таких случаях без тщательного контроля концентрации в сыворотке крови доза цефоперазона не должна превышать 2 г/сут.

Общие предупреждения. Сообщалось о случаях серьезных кровоизлияний, включая случаи с летальным исходом, при применении цефоперазона/сульбактама. Как и при применении других антибиотиков, у пациентов, получавших сульбактам/цефоперазон, наблюдался дефицит витамина К, что приводило к коагулопатии. Механизм этого явления, вероятно, связан с ингибированием кишечной бактериальной флоры, что в норме синтезирует этот витамин. К группе риска относятся пациенты с ограниченным питанием, мальабсорбцией и пациенты, длительно находящиеся на парентеральном (внутривенном) питании. У таких пациентов и пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать протромбиновое время (или международное нормализованное соотношение) для выявления признаков кровотечения, тромбоцитопении и гипопротромбинемии и при наличии показаний назначать прием витамина К. В случае развития длительного кровотечения без выявления других причин этого явления, следует прекратить применение цефоперазона/сульбактама.

Как и при применении других антибиотиков, длительное применение препарата Гепациф Комби может привести к усиленному росту

нечувствительной микрофлоры. Во время лечения следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Как и при применении других сильнодействующих системных средств, при длительном применении препарата рекомендуется периодически контролировать наличие проявлений нарушений функций систем органов, включая нарушение функции почек, печени и кроветворной системы, особенно у недоношенных новорожденных и других младенцев.

О возникновении диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая сульбактам натрия/цефоперазон натрия. Тяжесть проявлений может быть от умеренной диареи до колита с летальным исходом. Применение антибактериальных препаратов изменяет нормальную флору кишечника и приводит к повышенному росту *C. difficile*.

C. difficile производит токсины А и В, что, в свою очередь, способствует развитию диареи, связанной с *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, продуцирующие гипертоксины, повышают заболеваемость и летальность, поскольку такие инфекции могут быть резистентными к антибактериальной терапии и могут потребовать колэктомии. Необходимо рассматривать возможность этого диагноза у всех пациентов с диареей, возникающей при применении антибактериальной терапии. Необходим тщательный анализ анамнеза, поскольку сообщалось о развитии диареи, связанной с *C. difficile* через 2 месяца после завершения антибактериальной терапии.

Дети.

Гепацеф Комби эффективно применяется младенцам, однако всесторонних исследований применения препарата недоношенным или доношенным новорожденным не проводили. Поэтому перед началом лечения недоношенных или доношенных новорожденных следует тщательно оценить потенциальную пользу и риск от применения препарата.

У новорожденных с билирубиновой энцефалопатии цефоперазон не замещает билирубин в местах связывания с белками плазмы крови.

1 флакон препарата Гепациф Комби содержит 0,063 г натрия. Следует принимать во внимание эту информацию при применении препарата пациентам с нарушением функции почек или пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Исследование влияния препарата на репродуктивную функцию, проводили на крысах в дозах, в 10 раз превышали дозу для человека, не выявили доказательств ухудшения фертильности, а также тератогенного воздействия. Сульбактам и цефоперазон проникают через плацентарный барьер, но всесторонних и хорошо контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводили. Несмотря на то, что результаты исследований влияния препарата на репродуктивную функцию у животных не всегда будут такими же при применении у людей, Гепациф Комби можно применять в период беременности только при наличии четких показаний.

Период кормления грудью. В грудное молоко проникает только небольшая часть введенной дозы сульбактама и цефоперазона. Гепациф Комби следует с осторожностью назначать женщинам, кормящим грудью, несмотря на то, что составляющие препарата проникают в грудное молоко в незначительном количестве.

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

Клинический опыт применения сульбактама/цефоперазона дает основания считать, что влияние на способность пациента управлять автотранспортом или другими механизмами маловероятно.

Способ применения и дозы

Гепациф Комби (комбинация сульбактама натрия/цефоперазона натрия) выпускается во флаконах и применяется только парентерально.

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 1000 мг + 1000 мг сульбактама и цефоперазона соответственно.

Взрослые. Обычная доза Гепациф Комби 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.

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

При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточную дозу Гепациф Комби 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 Гепациф Комби).

Нарушение функции печени. См. раздел «Особенности применения».

Нарушение функции почек. Режим дозирования при применении препарата Гепациф Комби следует корректировать для пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) с целью компенсации сниженного клиренса сульбактама. Пациентам с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин сульбактам назначают в дозе не более 1 г, которую следует вводить

каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама - 2 г), а пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин сульбактам назначают в дозе, не более 500 мг, которую вводят каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама - 1 г). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного применения цефоперазона отдельно.

Фармакокинетический профиль сульбактама существенно изменяется при проведении гемодиализа.

Период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови при гемодиализе несколько уменьшается. Итак, режим дозирования следует установить в соответствии с периодом диализа.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Фармакокинетика».

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

Соотношения	Сульбактам/ цефоперазон (мг/кг массы тела/сутки)	Доза сульбактама (мг/кг масы тела/сутки)	Доза цефоперазона (мг/кг массы тела/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/сутки), 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

Гепацеф Комби). В случаях, когда необходима доза цефоперазона, что превышает 80 мг/кг /сутки, дополнительную дозу цефоперазона следует применять отдельно (см. раздел «Особенности применения»).

Способ применения.

Внутривенное введение.

Для капельной инфузии содержимое каждого флакона препарата Гепацеф Комби 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 мин.

Восстановление.

Общая доза (г)	Эквивалентная доза сульбактам+цефоперазон (г)	Объем растворителя	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.

Внутримышечное введение.

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

Установлено, что Гепациф Комби 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 применяют детям (см. выше).

Передозировка

Информации об острой токсичности цефоперазона натрия и сульбактама натрия у людей недостаточно. Ожидается, что передозировка препарата может вызвать проявления, которые, главным образом является усилением его побочных эффектов, о которых сообщалось при применении препарата. Следует принимать во

внимание, что высокие концентрации бета-лактамовых антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в том числе судороги. Поскольку цефоперазон и сульбактам выделяются из циркуляции путем гемодиализа, эта процедура может усиливать выведение препарата из организма в случае передозировки у пациентов с нарушением функции почек.

Побочные эффекты

Сульбактам/цефоперазон хорошо переносится. Большинство побочных реакций являются легкой или умеренной тяжестью и имеют благоприятное течение при длительном лечении.

Нижеследующие побочные реакции наблюдались при приеме сульбактама/цефоперазона. Частота побочных реакций указана в соответствии с классификацией Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS III): очень часто $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), часто $\geq 1/100 - < 1/10$ ($\geq 1\% - < 10\%$), нечасто $\geq 1/1000 - < 1/100$ ($\geq 0,1\% - < 1\%$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющейся информации). Все нижеперечисленные побочные реакции приведены согласно классам систем органов MedRA в порядке клинической важности.

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.

Со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: анафилактический шок*[§], анафилактическая реакция*[§], анафилактоидная реакция[§], включая шок*, гиперчувствительность*[§].

Со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль.

Со стороны сосудистой системы:

Частота неизвестна: кровоизлияние (включая летальное последствие), васкулит*, артериальная гипотензия*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит*.

Со стороны гепатобилиарной системы:

Очень часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы[†], повышение уровня аспартатаминотрансферазы[†], повышение уровня щелочной фосфатазы крови[†].

Часто: повышение уровня билирубина в крови[†].

Частота неизвестна: желтуха*.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Неасто: зуд, крапивница.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз , эксфолиативный дерматит , синдром Стивенса – Джонсона, макулопапулезные высыпания.

Со стороны почек и мочевыделительной системы:

Частота неизвестна: гематурия*.

Общее состояние и нарушения, связанные со способом введения препарата:

Нечасто: флебит в месте введения, боли в месте инъекции, пирексия, озноб.

* Побочные реакции, о которых сообщалось в постмаркетинговый период.

† В расчеты частоты побочных реакций по отклонениям лабораторных показателей от нормы были включены все доступные лабораторные значения, включая показатели пациентов с нарушениями на начальном уровне. Такой консервативный подход был основан в связи с тем, что начальная информация не позволяет дифференцировать подгруппы пациентов с нарушениями на начальном уровне, которые имели значительные изменения в лабораторных показателях, связанных с лечением, и пациентов, которые не имели таких изменений.

Нарушения 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 летальных исходах.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

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

Срок годности

2 года

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Аминогликозиды. Раствор препарата Гепациф Комби и аминогликозидов не следует непосредственно смешивать, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Если есть необходимость в комбинированной терапии препаратом Гепациф Комби и аминогликозидами, следует применять их последовательную отдельную капельную инфузию, используя отдельную вторичную систему для внутривенных инфузий, при этом первичная система для внутривенных инфузий должна быть тщательно промыта одобренным раствором в перерыве между инфузией. Также целесообразно, чтобы в течение суток интервалы между введениями препарата и аминогликозидов были по возможности максимальными.

Лактатный раствор Рингера. Первичное разведение лактатным раствором Рингера не рекомендовано, поскольку установлено, что эти вещества несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разбавления, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении лактатным раствором Рингера (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лидокаин. Первичное разведение 2 % раствором лидокаина не рекомендовано, поскольку эти вещества несовместимы. Однако применение двухэтапного процесса разбавления, при котором первичным растворителем является вода для инъекций, позволяет избежать несовместимости при дальнейшем разведении 2 % раствором лидокаина хлорида (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Упаковка

По 2,0 г порошка во флаконах, 1 или 10 флаконов в пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Адрес

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.