

Состав

действующие вещества: cefoperazone, sulbactam;

1 флакон содержит цефоперазона натрия эквивалентно цефоперазона 1000 мг, сульбактама натрия эквивалентно сульбактама 1000 мг.

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения.

Бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения.

Код АТХ J01D D62.

Фармакодинамика

Цефоперазон натрия представляет собой полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия, применяется только парентерально. Сульбактам натрия является производной веществом базового пенициллинового ядра. Цефоперазон действует путем угнетения биосинтеза мукопептида стенки бактериальной клетки. Сульбактам действует как ингибитор бета-лактамаз, восстанавливая тем самым активность цефоперазона в отношении штаммов, которые производят бета-лактамазу.

Механизм действия.

Антибактериальным компонентом лекарственного средства Макроцеф является цефоперазон - цефалоспорин III поколения, действующий против чувствительных микроорганизмов в стадии активной мультимпликации 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-лактамам 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 цефалоспоридами. Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, часто чувствительные штаммы становятся более уязвимыми к действию лекарственного средства Макроцеф, 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 каждого компонента отдельно) с наиболее 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*.

Макроцеф 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;
- многие штаммы *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* и *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 Макроцеф.

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

Чувствительны	≤ 16
Промежуточные	17-63
Резистентные	≥ 64

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

Чувствительны	≥ 21
Промежуточные	16-20
Резистентные	≤ 15

Для определения МИК можно применять серийные разведения лекарственного средства Макроцеф с помощью метода разведения в агаре или бульоне.

Рекомендовано применение теста чувствительности диска, содержащего 30 мкг сульбактама и 75 мкг цефоперазона. Лабораторная ответ «чувствительный» означает, что терапия препаратом Макроцеф, 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 Макроцеф 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 штамм.	Размер зоны (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

Фармакокинетика

Распределение.

Средние значения максимальных концентраций сульбактама и цефоперазона после введения в течение 5 минут разовой дозы 2 г (в соотношении 1:1) препарата (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 (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 (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 примерно 84% дозы сульбактама и 25% дозы цефоперазона выводится почками. Большинство дозы цефоперазона, что осталась, выводится с желчью. После введения препарата 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 (0,5 г сульбактама и 1 г цефоперазона) максимальные концентрации сульбактама и цефоперазона в плазме крови достигались в период 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-то существенные изменения фармакокинетики компонентов препарата Макроцеф но не наблюдалась их кумуляция при применении через каждые 8-12 часов.

Пациенты с нарушениями функции печени.

См. «Особенности применения».

Пациенты с нарушениями функции почек.

У пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести, которым вводили препарат, 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 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 по сульбактаму хорошо коррелируют со степенью нарушения функции почек, тогда как данные по цефоперазона хорошо коррелируют со степенью нарушения функции печени.

Дети.

Исследования, которые проводили с участием детей, продемонстрировали отсутствие каких-либо существенных изменений фармакокинетики компонентов

препарата по сравнению с данными 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 возникновения фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефоперазоном при их совместном применении в форме препарата Макроцеф.

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

Показания

Препарат применяют для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов:

- инфекции дыхательных путей (верхних и нижних отделов);
- холецистит, холангит, перитонит 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 органов малого таза, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых органов.

Противопоказания

Противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к действующим веществам (сульбактама, цефоперазона), к бета-лактамам или любых вспомогательных веществ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Комбинированная терапия. Учитывая широкий спектр активности препарата, для адекватного лечения большинства инфекций можно применять Макроцеф в качестве монотерапии. Однако при определенных показаниях лекарственное средство можно применять вместе с другими антибиотиками. При

одновременном применении аминогликозидов (см. Раздел «Способ применения и дозы») необходимо контролировать функции почек на протяжении всего курса терапии (см. Раздел «Несовместимость»).

Алкоголь. При употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после применения цефоперазона отмечали 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 лекарственного средства Макроцеф. При использовании искусственного питания (перорального или парентерального) 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.

Особенности применения

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 по реакциям гиперчувствительности к цефалоспорином, пенициллинам или другим лекарственным средствам (см. Раздел «Противопоказания»). Антибиотики следует с осторожностью назначать пациентам, которые проявляют 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 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. Если не проводится тщательного контроля концентраций в сыворотке крови, доза цефоперазона не должна превышать 2 г/сут.

Общие предостережения. Сообщалось о случаях кровоизлияний, иногда с летальным исходом, при применении сульбактама/цефоперазона. Как и при применении других антибиотиков, у пациентов, получавших сульбактам/цефоперазон, наблюдался дефицит витамина К, вызывало коагулопатию. Механизм этого явления, вероятно, связан с угнетением кишечной бактериальной флоры, в норме синтезирует витамин К. К группе риска относятся пациенты, у которых ограниченное питание, пациенты с мальабсорбцией и пациенты, длительно находящиеся на парентеральном () питании. У таких пациентов и пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, необходимо контролировать протромбиновое время (или международное нормализованное отношение) для выявления возможного кровотечения, тромбоцитопении, а при наличии показаний назначать прием витамина К. В случае развития длительного кровотечения, если нет других причин этого явления, следует прекратить применение сульбактама/цефоперазона.

Как и при применении других антибиотиков, длительное применение препарата Макроцеф 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 лекарственного средства Макроцеф 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 колебаться 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.

Макроцеф 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.

Это лекарственное средство содержит натрий - следует быть осторожным при применении препарата пациентам с нарушением функции почек или пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

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

Влияние лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими механизмами маловероятно.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Исследование влияния препарата на репродуктивную функцию, проводили на крысах в дозах, которые 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, препарат 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. Макроцеф следует с осторожностью назначать женщинам, кормящим грудью, несмотря на то, что обе составляющие препарата проникают в грудное молоко в незначительном количестве.

Способ применения и дозы

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

Взрослые. Обычная доза 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 суточная доза может быть повышена до 8 г (то есть доза цефоперазона - 4 г), вводят в равномерно распределенных дозах каждые 12 часов. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г (8 г препарата).

Нарушение функции печени. См. «Особенности применения».

Применение при нарушениях функции почек.

Режим дозирования при применении препарата 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 максимальной дозе 1 г, которая вводится каждые 12 часов (максимальная суточная доза сульбактама - 2 г), а пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин сульбактам назначают в максимальной дозе 500 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза сульбактама - 1 г). При тяжелых инфекциях может возникнуть необходимость дополнительного особого назначения цефоперазона.

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.

Применение для лиц пожилого возраста (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Применение у детей.

Обычная доза 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 суточная доза может быть повышена до 160 мг/кг/сутки (80 мг цефоперазона/кг/сут), равномерно разделена на 2-4 дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение у новорожденных. 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 лекарственного средства Макроцеф). В случае необходимости применения дозы цефоперазона, что превышает 80 мг/кг/сутки, дополнительную дозу цефоперазона следует назначать отдельно (см. Раздел «Особенности применения»).

Способ применения.

Введение.

Для капельной инфузии содержимое каждого флакона лекарственного средства Макроцеф следует восстановить в соответствующем количестве 5% водного раствора глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или воды для инъекций, а затем довести до 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.

Лекарственное средство совместимо с такими растворителями: вода для инъекций, 5% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы в 0,225% растворе натрия хлорида и 5% раствор глюкозы в 0,9% растворе натрия хлорида. Цефоперазон совместим при концентрациях в диапазоне от 10 до 250 мг на 1 мл растворителя. Сульбактам совместим при концентрациях в диапазоне от 5 до 125 мг на 1 мл растворителя.

Лактатный раствор Рингера. Для восстановления следует использовать стерильную воду для инъекций (см. Раздел «Несовместимость»). Необходимо двухэтапное разведение 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. 2% раствор лидокаина гидрохлорида является приемлемым растворителем для приготовления раствора для внутримышечного введения, но

не для первичного разведения. 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. Раздел «Способ применения и дозы»).

Передозировка

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

Препарат обычно хорошо переносится. Большинство побочных реакций легкой или умеренной степени тяжести и имеют благоприятное течение при длительном лечении.

Ниже приведены побочные реакции, которые наблюдались во время приема препарата Макроцеф. Частота побочных реакций указанная: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - <1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - <1/100$), редко ($\geq 1/10000 - <1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющейся информации).

Побочные реакции приведены по системам органов согласно MedRA в порядке клинической значимости.

Системы 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
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 летальный исход), васкулит *, артериальная гипотензия *
Со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	Диарея, тошнота, рвота
	частота неизвестна	Псевдомембранозный колит *
Со стороны пищеварительной системы	очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы †, повышение уровня аспаратаминотрансферазы †, повышение уровня щелочной фосфатазы крови †
	часто	Повышение уровня билирубина в крови †
	частота неизвестна	Желтуха *

	нечасто	Зуд, крапивница
Со стороны кожи и подкожных тканей	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

* Побочные реакции, о которых сообщалось 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 про летальный исход.

Сообщение бо 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 препарата. 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 в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Упаковка

Порошок во флаконах. По 5 флаконов вкладывают в пачку из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

НСПС Хэбэй Хуамин Фармасьютикал Компани Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

№ 98 Хуан Роуд, Экономик энд Технолоджикал Девелопмент Зоне, Шичжуанг, СН 052165, Китай.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).