

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПАЦЕФ КОМБІ
(GERACEF COMBY)

Склад:

діючі речовини: cefoperazone, sulbactam;

1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон – 1,0 г та сульбактам – 1,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D62.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гепациф Комбі є комбінацією сульбактаму натрію та цефоперазону натрію.

Сульбактам натрію є похідним основного пеніцилінового ядра. Він є необоротним інгібітором бета-лактамази та застосовується тільки парентерально. За хімічною структурою це сульфон натрію пеніцилілату. Містить 92 мг натрію (4 мЕкв) на 1 грам. Сульбактам – дуже легко розчинний у воді кристалічний порошок майже білого кольору. Молекулярна маса становить 255,22.

Цефоперазон натрію – це напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектра дії, що застосовується тільки парентерально. Містить 34 мг натрію (1,5 мЕкв) на 1 грам. Цефоперазон – це легко розчинний у воді кристалічний порошок білого кольору. Молекулярна маса становить 667,65.

Механізм дії.

Антибактеріальним компонентом препарату Гепациф Комбі є цефоперазон – цефалоспорин III покоління, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної стінки. Сульбактам не має вираженої

антибактеріальної активності, за винятком активності проти *Neisseriaceae* та *Acinetobacter*. Однак біохімічні дослідження на безклітинних бактеріальних системах показали, що сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

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

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

Гепацеф Комбі проявляє активність *in vitro* щодо широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів.

Грампозитивні мікроорганізми:

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

Грамнегативні мікроорганізми:

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

- *Proteus vulgaris*;
- *Morganella morganii* (попередня назва *Proteus morganii*);
- *Providencia rettgeri* (попередня назва *Proteus rettgeri*);
- види *Providencia*;
- види *Serratia* (включаючи *S. marcescens*);
- види *Salmonella* та *Shigella*;
- *Pseudomonas aeruginosa* та деякі інші види *Pseudomonas*;
- *Acinetobacter calcoaceticus*;
- *Neisseria gonorrhoeae*;
- *Neisseria meningitidis*;
- *Bordetella pertussis*;
- *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми:

- грамнегативні бацили (включаючи *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* та види *Fusobacterium*);
- грампозитивні та грамнегативні коки (включаючи види *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* та *Veillonella*);
- грампозитивні бацили (включаючи види *Clostridium*, *Eubacterium* та *Lactobacillus*).

Встановлено такий діапазон чутливості до препарату Гепацеф Комбі.

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

Чутливі	≤ 16
Проміжні	17-63
Резистентні	≥ 64

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

Чутливі	≥ 21
Проміжні	16-20
Резистентні	≤ 15

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

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

Контрольний штам	Розмір зони (мм)
Види <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

Фармакокінетика.

Розподіл.

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

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

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

Виведення.

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

Після внутрішньом'язового введення 1,5 г препарату Гепациф Комбі (0,5 г сульбактаму і 1 г цефоперазону) максимальні концентрації сульбактаму і цефоперазону у плазмі крові

досягалися у період часу від 15 хвилин до 2 годин після введення препарату. Середні значення максимальних концентрацій у плазмі крові становили 19 і 64,2 мкг/мл для сульбактаму та цефоперазону відповідно.

Після багаторазового введення препарату не повідомлялося про будь-які суттєві зміни у фармакокінетиці компонентів препарату Гепациф Комбі та не спостерігалася їх кумуляція при застосуванні через кожні 8-12 годин.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Діти.

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

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

Немає доказів будь-якої фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефоперазоном при їх сумісному застосуванні у формі препарату Гепациф Комбі.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат застосовують для лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми

мікроорганізмів:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- запальні захворювання органів малого тазу, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Протипоказання.

Гепацеф Комбі протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до діючих речовин (сульбактам, цефоперазон), до бета-лактамів або до будь-яких допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Взаємодія з речовинами, що використовують при проведенні лабораторних аналізів. При застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга може виникнути хибно-позитивна реакція на глюкозу в сечі.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Повідомлялося про випадки розвитку тяжких, а інколи і летальних реакцій

гіперчутливості (анафілактичних реакцій) у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамами або цефалоспориновими антибіотиками, включаючи сульбактам/цефоперазон. Розвиток таких реакцій з більшою вірогідністю спостерігається в осіб з реакціями гіперчутливості до багатьох алергенів в анамнезі.

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

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

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

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

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

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

Загальні попередження. Повідомлялося про випадки серйозних крововиливів, включаючи випадки з летальним наслідком, при застосуванні цефоперазону/сульбактаму. Як і при застосуванні інших антибіотиків, у пацієнтів, які отримували сульбактам/цефоперазон, спостерігався дефіцит вітаміну К, що спричиняло коагулопатію. Механізм цього явища, імовірно, пов'язаний із пригніченням кишкової бактеріальної флори, що в нормі синтезує цей вітамін. До групи ризику належать пацієнти з обмеженим харчуванням, мальабсорбцією та пацієнти, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. У таких пацієнтів та пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, слід контролювати протромбіновий час (або міжнародне нормалізоване співвідношення) для виявлення ознак кровотечі, тромбоцитопенії та гіпопротромбінемії і при наявності показань призначати прийом вітаміну К. У випадку розвитку тривалої кровотечі без виявлення інших причин цього явища, слід припинити застосування цефоперазону/сульбактаму.

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

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

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

Діти.

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

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

1 флакон препарату Гепациф Комбі містить 0,063 г натрію. Слід брати до уваги цю інформацію при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням функції нирок або пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

Клінічний досвід застосування сульбактаму/цефоперазону дає підстави вважати, що вплив препарату на здатність пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами малоімовірний.

Спосіб застосування та дози.

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

Комбінація сульбактаму натрію/цефоперазону натрію представлена у вигляді сухого порошку для відновлення у співвідношенні 1:1 у перерахунку на вільний сульбактам та цефоперазон. Флакони із порошком у співвідношенні 1:1 містять еквівалент 1000 мг 1000 мг сульбактаму та цефоперазону відповідно.

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

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

При тяжких або рефрактерних інфекціях добову дозу препарату Гепацеф Комбі можна підвищити до 8 г (тобто доза цефоперазону – 4 г) внутрішньовенно у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму становить 4 г (8 г препарату Гепацеф Комбі).

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

Порушення функції нирок. Режим дозування при застосуванні препарату Гепацеф Комбі слід коригувати для пацієнтів зі значним зниженням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) з метою компенсації зниженого кліренсу сульбактаму. Пацієнтам із кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід призначати сульбактам у дозі, не більше 1 г, яку слід вводити кожні 12 годин (максимальна добова доза сульбактаму – 2 г), а пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв слід призначати сульбактам у дозі, не більше 500 мг, яку вводять кожні 12 годин (максимальна добова доза сульбактаму – 1 г). При тяжких інфекціях може виникнути необхідність додаткового застосування цефоперазону окремо.

Фармакокінетичний профіль сульбактаму суттєво змінюється при проведенні гемодіалізу.

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

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Фармакокінетика».

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

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

При тяжких або рефрактерних інфекціях цю дозу можна підвищити до 160 мг/кг маси тіла/добу (80 мг цефоперазону/кг маси тіла/добу), рівномірно розділивши її на 2-4 дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Новонароджені. Новонародженим 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин. Максимальна добова доза сульбактаму для дітей не повинна перевищувати 80 мг/кг маси тіла/добу (160 мг/кг маси тіла/добу препарату Гепациф Комбі). У випадках, коли є необхідною доза цефоперазону, що перевищує 80 мг/кг маси тіла/добу, додаткову дозу цефоперазону слід застосовувати окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Внутрішньовенне введення.

Для краплинної інфузії вміст кожного флакона препарату Гепациф Комбі слід відновити у відповідній кількості 5 % водного розчину декстрози, 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або води для ін'єкцій, а потім розвести до 20 мл тим самим розчином з подальшим введенням протягом 15-60 хв.

Відновлення.

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

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

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

Внутрішньом'язове введення.

2 % розчин лідокаїну гідрохлориду є прийнятним розчинником для приготування розчину для внутрішньом'язового введення, але не для первинного розведення (див. розділ «Несумісність»).

Встановлено, що Гепациф Комбі є сумісним з водою для ін'єкцій, 5 % розчином декстрози, 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином декстрози в 0,225 % розчині натрію хлориду та 5 % декстрозою у 0,9 % розчині натрію хлориду в концентраціях від 10 мг цефоперазону та 5 мг сульбактаму на 1 мл і до 250 мг цефоперазону та 125 мг сульбактаму на 1 мл.

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

Лідокаїн. Для відновлення слід використовувати стерильну воду для ін'єкцій (див. розділ «Несумісність»).

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

Діти. Препарат застосовують дітям (див. вище).

Передозування.

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

Побічні реакції.

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

Нижченаведені побічні реакції спостерігалися під час прийому сульбактаму/цефоперазону. Частота побічних реакцій зазначена згідно з класифікацією Ради міжнародних науково-медичних організацій (CIOMS III): дуже 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 невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією). Усі нижчезазначені побічні реакції наведено згідно класів систем органів MedRA у порядку клінічної важливості.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

Дуже часто: нейтропенія[†], лейкопенія[†], пряма позитивна проба Кумбса[†], зниження рівня гемоглобіну[†], зниження рівня гематокриту[†], тромбоцитопенія[†].

Часто: коагулопатія*, еозинофілія[†].

Частота невідома: гіпопротромбінемія.

З боку імунної системи:

Частота невідома: анафілактичний шок*[§], анафілактична реакція*[§], анафілактоїдна реакція[§], включаючи шок*, гіперчутливість*[§].

З боку нервової системи:

Нечасто: головний біль.

З боку судинної системи:

Частота невідома: крововилив (включаючи летальний наслідок), васкуліт*, артеріальна гіпотензія*.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Часто: діарея, нудота, блювання.

Частота невідома: псевдомембранозний коліт*.

З боку гепатобіліарної системи:

Дуже часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази[†], підвищення рівня аспартатамінотрансферази[†], підвищення рівня лужної фосфатази крові[†].

Часто: підвищення рівня білірубіну в крові[†].

Частота невідома: жовтяниця*.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

Неасто: свербіж, кропив'янка.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз*[§], ексfolіативний дерматит*[§], синдром Стівенса – Джонсона, макулопапульозні висипання.

З боку нирок та сечовидільної системи:

Частота невідома: гематурія*.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом введення препарату:

Нечасто: флебіт у місці введення, біль у місці ін'єкції, пірексія, озноб.

* Побічні реакції, про які повідомлялося у постмаркетинговий період.

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

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

§ Надходили повідомлення про летальні наслідки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

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

Лідокаїн. Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано, оскільки ці речовини є несумісними. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при

якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дає можливість уникнути несумісності при подальшому розведенні 2 % розчином лідокаїну хлориду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка.

По 2,0 г порошку у флаконах, 1 або 10 флаконів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.