

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ГЕПАЦЕФ КОМБІ**  
**(GEPACEF 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.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні препарати для системного застосування. Цефалоспорины третього покоління. Код АТС J01D D62.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** У вигляді монотерапії для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів); інтраабдомінальні інфекції (перитоніт, холецистит, холангіт та ін.); інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів); септицемія; менінгіт; інфекції шкіри і м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

**Противопоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату та/або пеніцилінів, цефалоспоринів.

**Спосіб застосування та дози.** Гепацеф комбі призначений для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Перед початком терапії необхідно зробити внутрішньошкірну пробу на переносимість антибіотика.

**Застосування у дорослих.** Рекомендована добова доза Гепацефу комбі становить 2-4 г. Препарат слід вводити кожні 12 годин у рівномірно розподіленій дозі. При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза Гепацефу комбі може бути збільшена до 8 г.

Максимальна добова доза сульбактаму дорівнює 4 г (8 г Гепацефу комбі).

**Застосування при порушеннях функції печінки.** Корекція дози може бути необхідною у випадках тяжкої обструкційної жовтухи і тяжких захворювань печінки або коли обидві ці патології супроводжуються порушенням функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції печінки та супутніми порушеннями функції нирок потрібен контроль концентрації цефоперазону в плазмі і, при потребі, відповідна корекція дози. У випадку відсутності ретельного контролю за концентрацією препарату в плазмі доза цефоперазону не повинна перевищувати 2 г на добу.

**Застосування при порушеннях функції нирок.** При застосуванні Гепацефу комбі у пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв необхідна корекція дози препарату з метою компенсації зниженого кліренсу сульбактаму. При кліренсі креатиніну 15-30 мл/хв максимальна разова доза сульбактаму становить 1 г кожні 12 годин; при кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв – 500 мг кожні 12 годин. Тому при тяжких інфекціях може виникнути необхідність у додатковому призначенні препаратів цефоперазону.

При застосуванні діалізу потрібна корекція дозового режиму препарату Гепацеф комбі (*див. Особливості застосування*).

**Застосування у дітей.** Рекомендована добова доза Гепацефу комбі становить 40-80 мг/кг маси тіла. Препарат слід вводити кожні 6-12 годин у рівномірно розподілених дозах.

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

При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза Гепацефу комбі може бути збільшена до 160 мг/кг

(80 мг/кг/добу цефоперазону) та розподілена на 2-4 рівні дози.

Немовлятам 1-го тижня життя препарат слід вводити кожні 12 годин.

Максимальна добова доза сульбактаму у дітей не повинна перевищувати 80 мг/кг (160 мг/кг/добу Гепацефу комбі). У випадку, коли необхідна доза цефоперазону, що перевищує 80 мг/кг/добу, слід окремо додатково призначити цефоперазон.

*Внутрішньовенне застосування.* Для краплинної інфузії вміст 1 флакона (2,0 г) слід розчинити у 7 мл 5 % розчину глюкози у воді, 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій, а потім перед застосуванням тим же розчинником розвести до 20 мл. Препарат вводять інфузійно протягом 15-60 хвилин.

Гепацеф комбі сумісний з водою для ін'єкцій, 5 % розчином глюкози в 0,225 % розчині натрію хлориду, 5 % розчином глюкози в 0,9 % розчині натрію хлориду в концентраціях від 10 мг/мл цефоперазону та 10 мг/мл сульбактаму до 250 мг/мл цефоперазону та 250 мг/мл сульбактаму.

Розчин Рінгера лактата є прийнятним для розведення при внутрішньовенній інфузії, але не для первинного розведення. Тому застосовують двоетапний процес розведення: спочатку використовують стерильну воду для ін'єкцій, потім отриманий розчин розводять розчином Рінгера лактату до концентрації сульбактаму 5 мг/мл (2 мл первинного розчину розводять в 50 мл розчину Рінгера лактату або 4 мл первинного розчину в 100 мл розчину Рінгера лактату).

Для внутрішньовенної ін'єкції вміст флакона слід розчинити як описано вище та вводити протягом як мінімум 3 хвилин.

*Внутрішньом'язове застосування.* Розчин лідокаїну є прийнятним для розведення при внутрішньом'язовому застосуванні, але не для первинного розчинення. Спочатку вміст флакона розводять у 4 мл стерильної води для ін'єкцій, а потім у цей розчин додають 1 мл 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Вводять повільно та глибоко у великий сідничний м'яз або у передню поверхню стегна.

### **Побічні реакції.**

*З боку травної системи:* діарея, нудота, блювання, жовтяниця, псевдомембранозний коліт.

*З боку ЦНС та периферичної нервової системи:* головний біль, посмикування м'язів.

*Алергічні реакції:* макулопапульозний висип, кропив'янка, свербіж, гарячка, синдром Стівенса-Джонсона, анафілактичний шок.

*З боку системи кровотворення:* зворотна нейтропенія, лейкопенія, зниження рівня гемоглобіну або гематокриту, випадки еозинофілії, тромбоцитопенії і гіпопротромбінемії.

*З боку серцево-судинної системи:* гіпотензія, васкуліт.

*З боку сечовидільної системи:* гематурія.

*Лабораторні показники:* підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази і білірубину, позитивний тест Кумбса.

*Місцеві реакції:* біль у місці ін'єкції, флебіт у місці інфузії (при введенні через внутрішньовенний катетер).

**Передозування.** При передозуванні можливе посилення проявів побічних реакцій Гепацефу комбі. Високі концентрації препарату у спинномозковій рідині можуть викликати неврологічні реакції, зокрема судоми, що характерно для бета-лактамних антибіотиків.

*Лікування:* відміна препарату, симптоматична терапія. У випадку нападів епілепсії потрібна седативна терапія із застосуванням діазепаму.

Цефоперазон і сульбактам виводяться шляхом гемодіалізу, тому ця процедура може посилювати елімінацію препарату з організму.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Сульбактам і цефоперазон проникають крізь плацентарний бар'єр. Тому під час вагітності Гепацеф комбі слід застосовувати лише за призначенням лікаря у тому випадку, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плоду.

Сульбактам і цефоперазон в незначній кількості виділяються з грудним молоком, однак слід з

обережністю призначати Гепацеф комбі в період годування груддю.

**Діти.** Гепацеф комбі слід з особливою обережністю застосовувати у дитячому віці до 2 років.

**Особливості застосування.** У деяких хворих лікування препаратом Гепацеф комбі, як і іншими цефалоспоридами, може призвести до розвитку реакції гіперчутливості, в т.ч. фатальних анафілактичних реакцій. Виникнення таких реакцій імовірно в осіб з відомою гіперчутливістю до багатьох алергенів в анамнезі. При розвитку алергічних реакцій необхідно негайно відмінити препарат та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування невідкладної терапії, зокрема введення адреналіну. За показаннями можливо застосування оксигенотерапії, внутрішньовенного введення кортикостероїдів, забезпечення прохідності дихальних шляхів, включаючи інтубацію.

У деяких хворих лікування цефоперазоном, як і іншими антибіотиками, може призвести до дефіциту в організмі вітаміну К, що пов'язано, імовірно, з пригніченням мікрофлори кишечника, яка синтезує цей вітамін. До такого ризику схильні ослаблені пацієнти, пацієнти з обмеженим харчуванням, хворі з муковісцидозом, а також пацієнти, які тривалий час знаходяться на парентеральному харчуванні. У таких випадках необхідно контролювати рівень протромбіну і призначити при необхідності препарати вітаміну К. Аналогічний контроль слід здійснювати у пацієнтів, що отримують терапію антикоагулянтами.

Тривале застосування Гепацефу комбі може призводити до посилення росту стійких мікроорганізмів, тому потрібен ретельний контроль за станом хворого. Слід бути готовими до періодичних проявів порушень діяльності нирок, печінки та кровотворної системи. Це особливо важливо стосовно новонароджених, зокрема недоношених, а також інших немовлят.

**Застосування при порушеннях функції нирок.** У пацієнтів з порушеннями функції нирок різного ступеня при застосуванні Гепацефу комбі загальний кліренс сульбактаму тісно корелює з визначеним кліренсом креатиніну. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок спостерігається суттєве збільшення терміну напівжиття сульбактаму. Гемодіаліз суттєво впливає на термін напівжиття, загальний кліренс та об'єм розподілу сульбактаму. Будь-яких змін у фармакокінетиці цефоперазону у хворих з нирковою недостатністю не виявлено.

**Застосування при порушеннях функції печінки.** Цефоперазон значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із хворобами печінки та/або обструкцією жовчовивідних шляхів період напівжиття цефоперазону в плазмі подовжується, а виділення із сечею збільшується. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки в жовчі виявляються терапевтичні концентрації цефоперазону, а період напівжиття в плазмі збільшується в 2-4 рази.

У випадках тяжкої обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких хвороб печінки або при наявності супутніх порушень функції нирок може бути необхідною корекція дози (*див. Спосіб застосування та дози*).

**Застосування в похилому та старечому віці.** При застосуванні як сульбактаму, так і цефоперазону, спостерігається подовження терміну напівжиття, зниження загального кліренсу та збільшення об'єму розподілу. Фармакокінетика сульбактаму прямо корелює з рівнем функції нирок, а фармакокінетика цефоперазону корелює з порушеннями функцій печінки.

**Застосування для лікування дітей.** Фармакокінетика компонентів препарату Гепацеф комбі в педіатричній популяції не має суттєвих відмінностей порівняно з дорослими.

Гепацеф комбі ефективно застосовується у немовлят. Однак всебічних досліджень застосування комбінації цефоперазон/сульбактам у недоношених немовлят або новонароджених не проводилося. Тому перед початком лікування недоношених немовлят або новонароджених слід ретельно оцінити потенційну користь та можливий ризик терапії.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** На сьогодні повідомлень немає.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне застосування Гепацефу комбі та спиртовмісних препаратів або одночасне вживання алкоголю під час та протягом 5 днів після закінчення лікування може призвести до ефектів, подібних до дії дисульфіраму (тетурам):

спазм у животі, нудота, блювання, головний біль, серцебиття, задишка, почервоніння обличчя. Ці ефекти відзначаються протягом 15-30 хвилин після вживання алкоголю та минають самостійно через декілька годин. Це пов'язано з присутністю N-метилтіотетразолового бокового ланцюга в структурі молекули цефоперазону, котрий пригнічує активність ферменту ацетальдегіддегідрогенази, що призводить до накопичення у крові ацетальдегіду, який викликає описані побічні ефекти.

Одночасне застосування з антикоагулянтами (похідними кумарину або індандіону), гепарином або будь-якими тромболітиками підвищує ризик кровотечі.

При застосуванні Гепацифу комбі можливі псевдопозитивні результати при визначенні вмісту глюкози в сечі неферментативними методами і при постановці реакції Кумбса.

У разі застосування Гепацифу комбі в складі комбінованої терапії з аміноглікозидами, необхідно контролювати функції нирок протягом усього курсу терапії (див. *Несумісність*).

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Антибактеріальним компонентом Гепацифу комбі є цефоперазон – цефалоспорин третього покоління, що діє бактерицидно, шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани. Сульбактам не має реальної антибактеріальної активності, крім дії проти Neisseriaceae та Acinetobacter, однак він є інгібітором бета-лактамаз – ферментів, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Сульбактам попереджує деструкцію пеніцилінів та цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами та демонструє виражений синергізм з пеніцилінами та цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими пеніцилінзв'язуючими білками, чутливі мікроорганізми стають уразливішими до дії сульбактаму/цефоперазону, ніж до дії одного цефоперазону.

Комбінація сульбактаму та цефоперазону є активною 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.

Сульбактам/цефоперазон проявляє *in vitro* активність проти широкого спектра клінічно значущих мікроорганізмів.

*Грампозитивні мікроорганізми:* Staphylococcus aureus (включаючи штами, що продукують та не продукують пеніциліназу), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae), Streptococcus pyogenes (бета-гемолітичний стрептокок групи А), Streptococcus agalactiae (бета-гемолітичний стрептокок групи В), більшість інших видів бета-гемолітичних стрептококів, багато видів Streptococcus faecalis.

*Грамнегативні мікроорганізми:* Escherichia coli, види Klebsiella, види Enterobacter, види Citrobacter, Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii (Proteus morganii), Providencia rettgeri (Proteus rettgeri), види Providencia, види Serratia (включаючи S. marcescens), види Salmonella та Shigella, Pseudomonas aeruginosa, деякі 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).

*Фармакокінетика.* Більшість дози сульбактаму виводиться нирками, цефоперазону – з жовчю. Після введення сульбактаму/цефоперазону середній термін напівжиття сульбактаму дорівнює 1 годині, а цефоперазону – 1,7 години.

І сульбактам, і цефоперазон підлягають інтенсивному розподілу в тканинах і рідинах організму, включаючи жовч, жовчний міхур, шкіру, апендикс, фалопієві труби, яєчники, матку та інші.

Дані щодо будь-якої фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефоперазоном при їх сумісному застосуванні у формі комплексного препарату відсутні.

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

**Фармацевтичні характеристики.**

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

**Несумісність.** Розчини Гепацифу комбі та аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо комбінована терапія Гепацифом комбі та аміноглікозидами є необхідною, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію з застосуванням окремої вторинної внутрішньовенної трубкової системи; при цьому первинна внутрішньовенна трубкова система повинна бути ретельно промита відповідним розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями Гепацифу комбі та аміноглікозидів були по можливості якнайтривалішими.

Первинне розведення розчином Рінгера лактату не рекомендовано, оскільки ця суміш є несумісною (див. *Спосіб застосування та дози*).

Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано, оскільки ця суміш є несумісною (див. *Спосіб застосування та дози*).

**Термін придатності.** 1 рік.

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

**Упаковка.** По 2,0 г у флаконах; 1 або 10 флаконів в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ВАТ «Київмедпрепарат».

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