

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПАЦЕФ®
(GEPACEF)

Склад:

діюча речовина: цефоперазон;

1 флакон містить цефоперазону натрієвої солі у перерахуванні на цефоперазон 1,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або білого із жовтуватим відтінком кольору, гігроскопічний.

Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бактерицидна дія препарату Гепацеф® зумовлена уповільненням синтезу стінки клітини бактерії.

Гепацеф® активний *in vitro* щодо великої кількості клінічно значущих мікроорганізмів. У той же час він виявляє стійкість до дії багатьох бета-лактамаз.

Зазначені нижче мікроорганізми чутливі до препарату Гепацеф®.

Грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus (штами, що продукують та 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), *Streptococcus faecalis* (ентерокок), бета-гемолітичні стрептококи.

Грамнегативні мікроорганізми:

Escherichia coli, рід *Klebsiella*, рід *Enterobacter*, рід *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (раніше - *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (раніше - *Proteus rettgeri*), рід *Providencia*, рід *Serratia* (включаючи *S. Marcescens*), рід *Salmonella* та *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* та деякі інші *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae* (штами, що продукують і не продукують бета-лактамази), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні мікроорганізми:

грампозитивні та грамнегативні коки (включаючи рід *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* та *Veillonella*);

грампозитивні палички (включаючи рід *Clostridium*, *Eubacterium* та *Lactobacillus*);

грамнегативні палички (включаючи рід *Fusobacterium*, багато штамів *Bacteroides fragilis* та інших представників роду *Bacteroides*).

Фармакокінетика.

Високі рівні у крові, жовчі та сечі досягаються після разового введення препарату. У таблиці 1 наведено концентрації препарату у сироватці крові дорослих здорових добровольців. Ці дані було одержано після 15-хвилинного внутрішньовенного введення 1, 2, 3 або 4 г препарату або після одно разового внутрішньом'язового введення 1 або 2 г препарату. Пробенецид не впливає на рівень концентрації цефоперазону у крові.

Середні концентрації цефоперазону у сироватці крові (мкг/мл) Таблиця 1.

Доза, спосіб введення	0*	30 хвилин	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
1 г внутрішньовенно	153	114	73	38	16	4	0,5
2 г внутрішньовенно	252	153	114	70	32	8	2
3 г внутрішньовенно	340	210	142	89	41	9	2
4 г внутрішньовенно	506	325	251	161	71	19	6
1 г внутрішньом'язово	32**	52	65	57	33	7	1
2 г внутрішньом'язово	40**	69	93	97	58	14	4

* Час, що минув після введення препарату (відлік одразу після завершення інфузії).

** Результати, отримані через 15 хвилин після введення препарату.

Період напіввиведення препарату Гепацеф® із сироватки крові становить приблизно 2 години незалежно від способу його введення.

Гепацеф® досягає терапевтичних рівнів у всіх рідинах та тканинах організму, у т.ч. в асцитичній та цереброспінальній (під час менінгіту) рідині, сечі, жовчі та стінках жовчного міхура, мокротинні та легенях, піднебінних мигдаликах та слизовій оболонці синусів, передсерді, нирках, сечоводі, простаті, сім'яниках, матці та фаллопієвих трубах, кістках, пуповинній крові та амніотичній рідині.

Гепацеф® виводиться із жовчю та сечею. Концентрація препарату у жовчі досягає дуже високих рівнів (зазвичай через 1–3 години після введення) та перевищує аналогічні концентрації у сироватці крові у 100 разів.

Було зареєстровано такі концентрації у жовчі: від 66 мкг/мл через 30 хвилин до 6000 мкг/мл через 3 години після внутрішньовенного введення 2 г препарату пацієнтам, у яких відсутня обструкція жовчних проток.

Через 12 годин після введення у різних дозах та різними способами підвищення концентрації цефоперазону у сечі пацієнтів із нормальною функцією нирок досягає у середньому 20–30 %. Концентрацію препарату понад 2200 мкг/мл у сечі було одержано через 15 хвилин після внутрішньовенного введення 2 г препарату Гепацеф®. Після внутрішньом'язового введення 2 г препарату максимальна концентрація у сечі становила приблизно 1000 мкг/мл.

Повторне введення препарату Гепацеф® не призводить до кумуляції препарату у здорових добровольців.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки період напіввиведення препарату із сироватки крові зростає, але зростає і видалення із сечею. У пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю Гепацеф® може кумулюватись у сироватці крові.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

У хворих із нирковою недостатністю максимальна концентрація препарату у сироватці крові, площа під фармакокінетичною кривою, а також період напіввиведення із сироватки крові такі ж, як і у здорових добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату Гепацеф® мікроорганізмами:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;
- інфекції верхніх та нижніх відділів сечовивідних шляхів;
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інтраабдомінальні інфекції;
- септицемія;

- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання тазових органів, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих шляхів.

Профілактика післяопераційних ускладнень під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

Протипоказання.

Гіперчутливість до цефоперазону або до будь-якого з антибіотиків цефалоспоринового ряду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь

Повідомлялося, що при вживанні алкоголю під час лікування препаратом і навіть через 5 діб після останнього введення цефоперазону виникала дисульфірамоподібна реакція, що характеризувалася припливами, підвищеною пітливістю, головним болем і тахікардією. Подібні реакції виникали і після прийому інших цефалоспоринів, тому слід застерігати пацієнтів від вживання алкогольних напоїв у період лікування цефоперазоном. Пацієнтам, які потребують перорального або парентерального штучного годування, слід уникати вживання розчинів, що містять етанол.

Взаємодії, що впливають на результати лабораторних досліджень

Може виникати хибнопозитивна реакція сечі на глюкозу при проведенні тестів із розчинами Бенедикта або Фелінга.

Особливості застосування.

Гіперчутливість

Серйозні реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції), інколи з летальним наслідком, були зареєстровані в пацієнтів, які отримують бета-лактамі препарати або препарати цефалоспоринової групи, включаючи цефоперазон. Ці реакції частіше виникали у пацієнтів, в анамнезі яких наявні реакції гіперчутливості до декількох алергенів.

Перед призначенням цефоперазону слід ретельно зібрати анамнез, щоб з'ясувати, чи виникали у хворого раніше реакції гіперчутливості до цефалоспоринів, пеніцилінів або до інших лікарських засобів. Слід з обережністю призначати цей препарат пацієнтам, чутливим до пеніциліну.

Антибіотики слід з обережністю призначати пацієнтам, у яких раніше були прояви будь-якої форми алергії, особливо алергії на лікарські засоби.

Якщо виникає алергічна реакція, слід відмінити препарат і призначити належне лікування. Серйозні анафілактичні реакції вимагають негайного невідкладного введення адреналіну. При необхідності слід застосовувати кисень, внутрішньовенні кортикостероїди, а також підтримувати прохідність дихальних шляхів, у тому числі і за допомогою інтубації.

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

Застосування хворим із порушеннями функції печінки

Цефоперазон значною мірою екскретується з жовчю. У пацієнтів із захворюваннями печінки та/або обструкцією жовчних шляхів продовжується період напіввиведення цефоперазону із сироватки крові і збільшується ниркова екскреція препарату із сечею. Навіть при тяжких порушеннях функції печінки у жовчі досягаються терапевтичні концентрації цефоперазону, а період напіввиведення зростає лише у 2–4 рази.

Загальні застереження

Повідомлялося про випадки серйозних крововиливів, включаючи випадки з летальним наслідком, при застосуванні цефоперазону.

До групи ризику належать пацієнти з обмеженим харчуванням, мальабсорбцією та пацієнти, які тривалий час перебувають на парентеральному (внутрішньовенному) харчуванні. Слід здійснювати нагляд за такими пацієнтами щодо ознак кровотечі, тромбоцитопенії та гіпопротромбінемії. У випадку розвитку тривалої кровотечі без виявлення інших причин цього явища слід припинити застосування цефоперазону.

Як і інші антибіотики, при тривалому застосуванні цефоперазон може призводити до посиленого росту резистентної мікрофлори, у зв'язку з чим під час лікування за пацієнтами слід ретельно спостерігати. Як і при лікуванні будь-яким потужним системним препаратом, під час тривалої терапії цефоперазоном рекомендовано проводити періодичні обстеження з метою виявлення можливих функціональних порушень з боку систем організму, зокрема нирок, печінки і системи кровотворення. Особливо важливі такі обстеження у новонароджених, зокрема у недоношених та інших немовлят.

Під час застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи цефоперазон, повідомлялося про випадки діареї, спричиненої *Clostridium difficile* [*Clostridium difficile* associated diarrhea] (CDAD), які за ступенем тяжкості варіювали від легкої діареї до летального коліту. Лікування антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору товстого кишечника, що призводить до посиленого росту *C. difficile*.

C. difficile синтезує токсини А і В, що сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile* із гіперпродукуванням токсинів обумовлюють підвищену захворюваність і смертність, оскільки інфекції, які вони спричинюють, можуть бути стійкими до терапії антимікробними препаратами і можуть потребувати колектомії. Розвиток CDAD слід запідозрювати в усіх пацієнтів, у яких спостерігалися прояви діареї після застосування антибіотиків. Необхідне ретельне вивчення анамнезу, оскільки повідомлялося, що CDAD виникала більш ніж через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.

Якщо пацієнт дотримується дієти з низьким вмістом натрію, слід врахувати, що препарат Гепацеф® містить 34 мг натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження впливу препарату на репродуктивну функцію, що проводили на тваринах у дозах, що у 10 разів перевищували дозу для людини, не виявили доказів погіршення фертильності, а також тератогенного впливу. Однак адекватних і належним чином контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводили. Зважаючи на те, що дослідження впливу препарату на репродуктивну функцію у тварин не завжди передбачають реакцію людини, препарат слід застосовувати у період вагітності лише при наявності чітких показань.

Період годування груддю

Лише невеликі кількості цефоперазону проникають у грудне молоко. Хоча цефоперазон погано проникає у грудне молоко, слід з обережністю призначати препарат у період годування груддю.

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

Досвід клінічного застосування цефоперазону вказує на те, що вплив препарату на здатність пацієнта керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами мало ймовірний.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Дорослі.

Зазвичай доза для дорослих становить 2–4 г на добу, яку вводять кожні 12 годин рівномірно розподіленими дозами. При особливо тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 8 г на добу, яку вводять кожні 12 годин рівномірно розподіленими дозами. При введенні препарату Гепацеф® у добовій дозі 12–16 г, розподілених на 3 рівні дози (з інтервалом введення 8 годин), не було виявлено жодних ускладнень. Лікування препаратом можна розпочати до

отримання результатів дослідження чутливості мікроорганізмів.

Рекомендована доза при неускладненому гонококовому уретриті становить 500 мг одноразово (внутрішньом'язово).

Внутрішньом'язове введення здійснюється глибоко у великий сідничний м'яз або у передню поверхню стегна.

Комбінована терапія.

Широкий спектр дії препарату Гепациф® дає змогу здійснювати монотерапію більшості інфекцій. Однак препарат можна застосовувати і в складі комбінованого лікування з іншими антибіотиками, якщо таке показано. При одночасному лікуванні аміноглікозидами рекомендується контролювати функцію нирок. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо застосування антибіотиків.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Коригування дози може бути необхідним у разі обструкції жовчних проток, тяжких захворювань печінки або супутнього ураження нирок. Якщо концентрацію препарату у сироватці крові не контролюють, доза не повинна перевищувати 2 г на добу.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Оскільки нирки не є головним шляхом виведення препарату Гепациф®, хворим з ураженням нирок звичайну добову дозу (2–4 г) можна призначати без коригування. Для пацієнтів, у яких швидкість клубочкової фільтрації нижча за 18 мл/хв або сироватковий рівень креатиніну перевищує 3,5 мг/100 мл, максимальна добова доза становить 4 г.

Період напіввиведення препарату Гепациф® із сироватки крові дещо знижується під час гемодіалізу. Введення препарату слід здійснювати після закінчення процедури діалізу.

Пацієнти із порушеннями функції печінки і супутнім ураженням функції нирок.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки та супутнім ураженням нирок необхідно контролювати концентрацію препарату у сироватці крові та коригувати дозу в разі необхідності. Якщо концентрацію препарату в сироватці крові не контролюють, доза не повинна перевищувати 2 г на добу.

Діти.

Для лікування дітей Гепациф® слід призначати у добових дозах від 50 до 200 мг на 1 кг маси тіла; дозу застосовують за 2 введення (кожні 8–12 годин). Максимальна доза не повинна перевищувати 12 г на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Добові дози до 300 мг/кг застосовували для лікування дітей з тяжкими інфекціями, включаючи кількох пацієнтів із бактеріальним менінгітом, що не спричиняло ускладнень.

Новонароджені.

Новонародженим (до 8 днів) препарат слід вводити через кожні 12 годин.

Внутрішньовенне застосування дітям та дорослим.

Для переривчастої внутрішньовенної інфузії 1 г препарату Гепациф® (вміст 1 флакона) слід розчинити у 20–100 мл сумісного стерильного розчину для внутрішньовенних ін'єкцій і вводити протягом 15 хвилин – 1 години. Якщо розчинником є стерильна вода, то у флакон із препаратом слід додати її не більше ніж 20 мл.

Для безперервної внутрішньовенної інфузії 1 г препарату Гепациф® відновлюють або у 5 мл стерильної води для ін'єкцій, або у 5 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій; цей розчин додають до відповідного розчинника для внутрішньовенного введення.

Для безпосередньої внутрішньовенної ін'єкції максимальна разова доза препарату Гепациф® для дорослих пацієнтів становить 2 г, для дітей – 50 мг/кг маси тіла. Препарат слід розчинити у відповідному розчиннику для досягнення кінцевої концентрації 100 мг/мл і вводити протягом не менше 3–5 хвилин.

Для антибактеріальної профілактики післяопераційних ускладнень призначають по 1 г або 2 г препарату внутрішньовенно за 30–90 хвилин до початку операції. Дозу можна повторювати через кожні 12 годин, однак у більшості випадків – протягом не більше 24 годин. При операціях з підвищеним ризиком інфікування (наприклад, операції у колоректальній зоні) та коли інфікування може супроводжуватися тяжкими ускладненнями (наприклад,

при операціях на відкритому серці або протезуванні суглобів), профілактичне застосування препарату може тривати протягом 72 годин після закінчення операції.

Внутрішньовенне введення.

Стерильний порошок Гепацеф® можна спочатку розчинити за допомогою будь-якого сумісного розчинника (щонайменше 2,8 мл/г цефоперазону), прийняттого для внутрішньовенного введення. З метою полегшення відновлення рекомендується застосовувати 5 мл розчинника на 1 г препарату Гепацеф®.

Розчини, рекомендовані для відновлення порошку цефоперазону натрію: 5 % глюкоза для ін'єкцій; 10 % глюкоза для ін'єкцій; 5 % глюкоза та 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій; 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій; Нормосол-М та 5 % глюкоза для ін'єкцій; 5 % глюкоза та 0,2 % натрію хлорид для ін'єкцій; Нормосол-R; стерильна вода для ін'єкцій.

Після відновлення одержаний розчин слід розвести одним зі стандартних розчинників для внутрішньовенного введення: 5 % глюкоза для ін'єкцій; 10 % глюкоза для ін'єкцій; 5 % глюкоза та розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій; розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій; 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій; 5 % глюкоза та 0,9 % натрію хлорид; Нормосол-М та 5 % глюкоза для ін'єкцій; Нормосол-R; 5 % глюкоза та 0,2 % натрію хлорид для ін'єкцій.

Внутрішньом'язове введення

Для приготування розчину, призначеного для внутрішньом'язового введення, можна використовувати стерильну або бактеріостатичну воду для ін'єкцій. Якщо передбачається введення розчину з концентрацією 250 мг/мл або вище, для приготування розчину рекомендується використати розчин лідокаїну. Такий розчин можна приготувати, використовуючи комбінацію стерильної води для ін'єкцій та 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду, що майже відповідає концентрації 0,5 % розчину лідокаїну гідрохлориду.

Рекомендується 2-етапний спосіб розчинення: спочатку слід додати необхідну кількість стерильної води для ін'єкцій і збовтувати до повного розчинення порошку Гепацеф®, після цього додати необхідну кількість 2 % розчину лідокаїну та змішати.

Таблиця 2

	Кінцева концентрація цефоперазону, мг/мл	I етап, об'єм стерильної води, мл	II етап, об'єм 2 % лідокаїну, мл	Об'єм, що витається*, мл
Флакони 1 г	250	2,6	0,9	4
	333	1,8	0,6	3

* Наявний надлишок дозволяє відібрати та ввести зазначені об'єми.

Внутрішньом'язове введення здійснюється глибоко у великий сідничний м'яз або у передню поверхню стегна.

Зберігання розчинів

Стабільність

Хімічна та фізична стабільність розчинів цефоперазону, приготовлених із використанням наведених нижче парентеральних розчинників із зазначеними приблизними концентраціями цефоперазону, забезпечує стійкість розчину за умови дотримання вказаних температурних режимів та термінів зберігання. Після закінчення вказаного терміну невикористаний розчин підлягає знищенню.

За стабільної кімнатної температури (15–25° C) протягом 24 годин можна зберігати розчини цефоперазону в таких розчинниках (у дужках наведені приблизні концентрації цефоперазону): бактеріостатична вода для ін'єкцій (300 мг/мл); 5 % глюкоза для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза для ін'єкцій та розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза та 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза та 0,2 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); 10 % глюкоза для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій (2 мг/мл); 0,5 % лідокаїну гідрохлорид для ін'єкцій (300 мг/мл); 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг до 300 мг/мл); Нормосол-М та 5 % глюкоза для ін'єкцій (2 мг до

50 мг/мл); Нормосол-R (2 мг до 50 мг/мл); стерильна вода для ін'єкцій (300 мг/мл). Відновлені розчини препарату Гепациф® можна зберігати у скляних або пластмасових шприцах, скляних або гнучких пластмасових ємностях, що призначені для парентеральних розчинів.

Протягом 5 днів у холодильнику (2–8° С), у наступних розчинниках (у дужках наведені приблизні концентрації цефоперазону): бактеріостатична вода для ін'єкцій (300 мг/мл); 5 % глюкоза для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза та 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза та 0,2 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій (2 мг/мл); 0,5 % лідокаїну гідрохлорид для ін'єкцій (300 мг/мл); 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг до 300 мг/мл); Нормосол-M та 5 % глюкоза для ін'єкцій (2 мг до 50 мг/мл); Нормосол-R (2 мг до 50 мг/мл);

стерильна вода для ін'єкцій (300 мг/мл) можна зберігати відновлені розчини препарату Гепациф® у скляних або пластмасових шприцах, скляних або гнучких пластмасових ємностях, що призначені для парентеральних розчинів.

Розчини цефоперазону у нижчезазначених розчинниках (у дужках наведені приблизні концентрації цефоперазону) можна зберігати у морозильній камері (від -20 до -10 °С) протягом 3 тижнів: 5 % глюкоза для ін'єкцій (50 мг/мл); 5 % глюкоза та 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг/мл); 5 % глюкоза та 0,2 % натрію хлорид для ін'єкцій (2 мг/мл), або протягом 5 тижнів: 0,9 % натрію хлорид для ін'єкцій (300 мг/мл); стерильна вода для ін'єкцій (300 мг/мл). Відновлені розчини можна зберігати у пластмасових шприцах або гнучких пластмасових ємностях, що призначені для парентеральних розчинів.

Розморожувати препарат перед застосуванням потрібно при кімнатній температурі. Після розморожування невикористаний розчин підлягає знищенню. Розчин не можна повторно заморожувати.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо не використати одразу, час зберігання та дотримання умов перед застосуванням препарату є відповідальністю користувачів і зазвичай не може перевищувати 24 години при температурі 2–8°С, якщо тільки відновлення/розведення не відбулося в контрольованих і перевірених асептичних умовах.

Діти.

Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Цефоперазон ефективно застосовують дітям із народження. Масштабні дослідження за участю недоношених немовлят і новонароджених не проводилися. Тому перед призначенням цефоперазону недоношеним немовлятам і новонародженим слід ретельно зважити потенційні переваги і можливі ризики терапії цим препаратом.

У новонароджених з ядерною жовтяницею цефоперазон не витісняє білірубін із ділянок його зв'язування з білками плазми крові.

Передозування.

Дані щодо гострої токсичності натрію цефоперазону обмежені. Очікуваними проявами передозування лікарським засобом є передусім посилення характерних для препарату побічних реакцій. Слід враховувати той факт, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричинити неврологічні ефекти і судоми. Оскільки цефоперазон виводиться з організму при гемодіалізі, ця процедура може прискорити виведення лікарського засобу, якщо передозування трапиться у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні реакції, що були виявлені та про які повідомлялося протягом терапії цефоперазоном. Частота побічних реакцій зазначена згідно з класифікацією Ради міжнародних науково-медичних організацій (CIOMS III): дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (частоту не можна встановити за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто — зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту; часто — нейтропенія, позитивна пряма антиглобулінова проба Кумбса, тромбоцитопенія, еозинфілія; частота невідома — гіпопротромбінемія; коагулопатія.

З боку імунної системи: частота невідома — анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція (включаючи шок), гіперчутливість.

З боку судин: часто — флебіт у місці під'єднання катетера; рідко — геморагія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто — діарея; нечасто — блювання; частота невідома — псевдомембранозний коліт.

Гепатобіліарні розлади: часто — підвищення рівня АЛТ, АСТ, підвищення рівня лужної фосфатази крові, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто — свербіж, кропив'янка, макулопапульозні висипання; частота невідома — токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, ексfolіативний дерматит.

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату: нечасто — біль у місці введення, гарячка.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення ризик /користь лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчини препарату Гепацеф® та аміноглікозидів не слід змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо передбачається проведення комбінованого лікування препаратом Гепацеф® та аміноглікозидом, то це можна зробити шляхом чергування внутрішньовенних інфузій за умови використання окремої вторинної системи для внутрішньовенного введення та промивання первинної системи для внутрішньовенного введення відповідним розчином між інфузіями. Рекомендується вводити Гепацеф® перед аміноглікозидами.

Упаковка.

По 1,0 г у флаконах, 10 флаконів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ГЕПАЦЕФ®
(GEPACEF)

Состав:
действующее вещество: цефоперазон;

1 флакон содержит цефоперазона натриевой соли в пересчете на цефоперазон 1,0 г.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа. Цефалоспорины III поколения. Код АТХ J01D D12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Бактерицидное действие препарата Гепациф® обусловлено замедлением синтеза клеточной стенки бактерии.

Гепациф® активный *in vitro* относительно большого количества клинически значимых микроорганизмов. В то же время он проявляет резистентность к действию многих бета-лактамаз.

Указанные ниже микроорганизмы чувствительны к препарату Гепациф®.

Грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (прежнее название – *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитические стрептококки группы В), *Streptococcus faecalis* (энтерококк), бета-гемолитические стрептококки.

Грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli, род *Klebsiella*, род *Enterobacter*, род *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (ранее – *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (ранее – *Proteus rettgeri*), род *Providencia*, род *Serratia* (включая *S. Marcescens*), род *Salmonella* и *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаэробные микроорганизмы:

грамположительные и грамотрицательные кокки (включая род *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Velionella*);

грамположительные палочки (включая род *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus*); грамотрицательные палочки (включая род *Fusobacterium*, многие штаммы *Bacteroides fragilis* и других представителей рода *Bacteroides*).

Фармакокинетика.

Высокие уровни в крови, желчи и моче достигаются после разового введения препарата. В таблице 1 приведены концентрации препарата в сыворотке крови взрослых здоровых добровольцев. Эти данные были получены после 15-минутного внутривенного введения 1, 2, 3 или 4 г препарата или после однократного внутримышечного введения 1 или 2 г препарата. Пробенецид не влияет на уровень концентрации цефоперазона в крови.

Средние концентрации цефоперазона в сыворотке крови (мкг/мл) Таблица 1

Доза, способ введения	0*	30 минут	1 час	2 часа	4 часа	8 часов	12 часов
1 г внутривенно	153	114	73	38	16	4	0,5
2 г внутривенно	252	153	114	70	32	8	2
3 г внутривенно	340	210	142	89	41	9	2
4 г внутривенно	506	325	251	161	71	19	6
1 г внутримышечно	32**	52	65	57	33	7	1

2 г внутримышечно	40**	69	93	97	58	14	4
-------------------	------	----	----	----	----	----	---

* Время, прошедшее после введения препарата (отсчет сразу после окончания инфузии).

** Результаты, полученные через 15 минут после введения препарата.

Период полувыведения препарата Гепациф® из сыворотки крови составляет приблизительно 2 часа независимо от способа его введения.

Гепациф® достигает терапевтических уровней во всех жидкостях и тканях организма, в т.ч. в асцитической и цереброспинальной (во время менингита) жидкостях, моче, желчи и стенках желчного пузыря, мокроте и легких, небных миндалинах и слизистой оболочке синусов, предсердии, почках, мочеточнике, простате, семенниках, матке и фаллопиевых трубах, костях, пуповинной крови и амниотической жидкости.

Гепациф® выводится с желчью и мочой. Концентрация в желчи достигает очень высоких уровней (как правило, через 1–3 часа после введения) и превышает аналогичные концентрации в сыворотке крови в 100 раз.

Было зарегистрировано такие концентрации в желчи: от 66 мкг/мл через 30 минут до 6000 мкг/мл через 3 часа после внутривенного введения 2 г препарата пациентам, у которых отсутствует обструкция желчных протоков.

Через 12 часов после введения в разных дозах и разными способами повышение концентрации цефоперазона в моче пациентов с нормальной функцией почек достигает в среднем 20–30 %. Концентрацию препарата в моче более 2200 мкг/мл было получено через 15 минут после внутривенного введения 2 г препарата Гепациф®. После внутримышечного введения 2 г препарата максимальная концентрация в моче составляла примерно 1000 мкг/мл.

Повторное введение препарата Гепациф® не вызывает кумуляции препарата у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения препарата из сыворотки крови возрастает, но возрастает и выделение с мочой. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью Гепациф® может кумулироваться в сыворотке крови.

Пациенты с нарушениями функции почек

У больных с почечной недостаточностью максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, площадь под фармакокинетической кривой, а также период полувыведения из сыворотки крови такие же, как и у здоровых добровольцев.

Клинические характеристики.

Показания.

Для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату Гепациф® микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих путей;
- перитонит, холецистит, холангит и другие интраабдоминальные инфекции;
- септицемия;
- менингит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- воспалительные заболевания тазовых органов, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей.

Профилактика послеоперационных осложнений при абдоминальных, гинекологических, сердечно-сосудистых и ортопедических операциях.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к цефоперазону или к любому из антибиотиков цефалоспоринового ряда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Алкоголь

Сообщалось, что при употреблении алкоголя во время лечения и даже через 5 суток после последнего введения цефоперазона возникала дисульфирамоподобная реакция, которая характеризовалась приливами, повышенной потливостью, головной болью и тахикардией. Подобные реакции возникали и после приема других цефалоспоринов, поэтому следует предостерегать пациентов от употребления алкогольных напитков в период лечения цефоперазоном. Пациентам, которые нуждаются в пероральном или парентеральном искусственном кормлении, следует избегать употребления растворов, содержащих этанол.

Взаимодействия, влияющие на результаты лабораторных исследований

Может возникать ложноположительная реакция мочи на глюкозу при проведении тестов с растворами Бенедикта или Фелинга.

Особенности применения.

Гиперчувствительность

Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), иногда с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов, получающих бета-лактамы препараты или препараты цефалоспорины, включая цефоперазон. Эти реакции чаще возникали у пациентов, в анамнезе которых имеются реакции гиперчувствительности к нескольким аллергенам.

Перед назначением цефоперазона следует тщательно собрать анамнез, чтобы выяснить, возникали ли у больного ранее реакции гиперчувствительности к цефалоспорином, пенициллинам или к другим лекарственным средствам. Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам, чувствительным к пенициллину. Антибиотики следует с осторожностью назначать пациентам, у которых ранее были проявления любой формы аллергии, особенно аллергии на лекарственные средства.

Если возникает аллергическая реакция, следует отменить препарат и назначить необходимое лечение. Серьезные анафилактические реакции требуют немедленного неотложного введения адреналина. При необходимости следует применять кислород, внутривенные кортикостероиды, а также поддерживать проходимость дыхательных путей, в том числе и с помощью интубации.

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 цефоперазон. В случае возникновения кожной реакции тяжелой степени терапию цефоперазоном следует прекратить и начать соответствующее лечение (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение больным с нарушениями функции печени

Цефоперазон в значительной степени выводится с желчью. У пациентов с заболеваниями печени и/или обструкцией желчных путей удлиняется период полувыведения цефоперазона из сыворотки крови и увеличивается почечная экскреция препарата с мочой. Даже при тяжелых нарушениях функции печени в желчи достигаются терапевтические концентрации цефоперазона, а период полувыведения возрастает только в 2–4 раза.

Общие предостережения

Сообщалось о случаях серьезных кровоизлияний, включая случаи с летальным исходом, при применении цефоперазона.

К группе риска относятся пациенты с ограниченным питанием, мальабсорбцией и пациенты, длительно находящиеся на парентеральном (внутривенном) питании. Следует осуществлять надзор за такими пациентами относительно признаков кровотечения, тромбоцитопении и гипопротромбинемии. В случае развития длительного кровотечения без выявления других причин этого явления следует прекратить применение цефоперазона.

Как и другие антибиотики, при длительном применении цефоперазон может приводить к усиленному росту резистентной микрофлоры, в связи с чем при лечении за пациентами следует тщательно наблюдать. Как и при лечении любым мощным системным препаратом, при длительной терапии

цефоперазоном рекомендуется проводить периодические обследования с целью выявления возможных функциональных нарушений со стороны систем организма, в частности почек, печени и системы кроветворения. Особенно важны такие обследования у новорожденных, в частности у недоношенных и других младенцев.

Во время применения почти всех антибактериальных препаратов, включая цефоперазон, сообщалось о случаях диареи, вызванной *Clostridium difficile* [*Clostridium difficile* associated diarrhea] (CDAD), которые по степени тяжести варьировали от легкой диареи до летального колита. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору толстого кишечника, что приводит к усиленному росту *C. difficile*.

C. difficile синтезирует токсины А и В, способствующие развитию CDAD. Штаммы *C. difficile* с гиперпродуцированием токсинов обуславливают повышенную заболеваемость и смертность, поскольку инфекции, которые они вызывают, могут быть устойчивыми к терапии антимикробными препаратами и могут потребовать колэктомии. Развитие CDAD следует подозревать у всех пациентов, у которых наблюдались проявления диареи после применения антибиотиков. Необходимо тщательное изучение анамнеза, поскольку сообщалось, что CDAD возникала более чем через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов.

Если пациент придерживается диеты с низким содержанием натрия, то следует учитывать, что препарат Гепациф® содержит 34 мг натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Исследование влияния препарата на репродуктивную функцию, проводимые на животных в дозах, в 10 раз превышающих дозу для человека, не выявили доказательств ухудшения фертильности, а также тератогенного воздействия. Однако адекватных и должным образом контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводили. Учитывая то, что исследования влияния препарата на репродуктивную функцию у животных не всегда предусматривают реакцию человека, препарат следует применять в период беременности только при наличии четких показаний.

Период кормления грудью

Лишь небольшие количества цефоперазона проникают в грудное молоко. Хотя цефоперазон плохо проникает в грудное молоко, следует с осторожностью назначать препарат в период кормления грудью.

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

Опыт клинического применения цефоперазона указывает на то, что влияние препарата на способность пациента управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами маловероятно.

Способ применения и дозы.

Препарат применяют внутривенно или внутримышечно.

Взрослые.

Обычно доза для взрослых составляет 2–4 г в сутки, которую вводят каждые 12 часов равномерно распределенными дозами. При особо тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 8 г в сутки, которую вводят каждые 12 часов равномерно распределенными дозами. При введении препарата Гепациф® в суточной дозе 12–16 г, разделенной на 3 равные части (с интервалом введения 8 часов), не было обнаружено никаких осложнений. Лечение препаратом можно начать до получения результатов исследования чувствительности микроорганизмов.

Рекомендуемая доза при неосложненном гонококковом уретрите составляет 500 мг однократно (внутримышечно).

Внутримышечное введение осуществляется глубоко в большую ягодичную мышцу или в переднюю поверхность бедра.

Комбинированная терапия.

Широкий спектр действия препарата Гепациф® позволяет осуществлять монотерапию большинства инфекций. Однако препарат можно применять и для

комбинированного лечения в сочетании с другими антибиотиками, если такое показано. При одновременном лечении аминогликозидами рекомендуется контролировать функцию почек. Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибиотиков.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Корректировка дозы может потребоваться в случаях закупорки желчных протоков, тяжелых заболеваний печени или сопутствующего поражения почек. Если концентрацию препарата в сыворотке крови не контролируют,, доза не должна превышать 2 г в сутки.

Пациенты с нарушениями функции почек.

Поскольку почки не являются главным путем выведения препарата Гепациф®[®], больным с поражением почек обычную суточную дозу (2–4 г) можно назначать без коррекции. Для пациентов, у которых скорость клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин или сывороточный уровень креатинина превышает 3,5 мг/100 мл, максимальная суточная доза составляет 4 г.

Период полувыведения препарата Гепациф®[®] из сыворотки крови несколько снижается во время гемодиализа. Введение препарата следует осуществлять после окончания процедуры диализа.

Пациенты с нарушениями функции печени и сопутствующим поражением функции почек.

У пациентов с нарушениями функции печени и сопутствующим поражением почек необходимо контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови и корректировать дозу при необходимости. Если концентрацию препарата в сыворотке крови не контролируют, доза не должна превышать 2 г в сутки.

Дети.

Для лечения детей Гепациф®[®] следует назначать в суточных дозах от 50 до 200 мг на 1 кг массы тела; дозу применяют за 2 введения (каждые 8–12 часов). Максимальная доза не должна превышать 12 г в сутки (см. раздел «Особенности применения»).

Суточные дозы до 300 мг/кг применяли для лечения детей с тяжелыми инфекциями, включая нескольких пациентов с бактериальным менингитом, что не вызывало осложнений.

Новорожденные.

Новорожденным (до 8 дней) препарат следует вводить через каждые 12 часов.

Внутривенное применение детям и взрослым.

Для прерывистой внутривенной инфузии 1 г препарата Гепациф®[®] (содержимое 1 флакона) следует растворить в 20–100 мл совместимого стерильного раствора для инъекций и вводить в течение 15 минут – 1 часа. Если растворителем является стерильная вода, то во флакон с препаратом следует добавить ее не более 20 мл.

Для непрерывной внутривенной инфузии 1 г препарата Гепациф®[®] восстанавливают в 5 мл стерильной воды для инъекций или в 5 мл бактериостатической воды для инъекций; этот раствор добавляют к соответствующему растворителю для внутривенного введения.

Для непосредственной внутривенной инъекции максимальная разовая доза препарата Гепациф®[®] для взрослых пациентов составляет 2 г, для детей – 50 мг /кг массы тела. Препарат следует растворить в соответствующем растворителе для достижения конечной концентрации 100 мг/мл и вводить в течение не менее 3–5 минут.

Для антибактериальной профилактики послеоперационных осложнений назначают по 1 г или 2 г препарата внутривенно за 30-90 минут до начала операции. Дозу можно повторять через каждые 12 часов, однако в большинстве случаев - в течение не более 24 часов. При операциях с повышенным риском инфицирования (например операции в колоректальной зоне) и когда инфицирование может сопровождаться тяжелыми осложнениями (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может продолжаться в течение 72 часов после окончания операции.

Внутривенное введение.

Стерильный порошок Гепациф® можно сначала растворить с помощью любого совместимого растворителя (минимум 2,8 мл/г цефоперазона), подходящего для внутривенного введения. С целью облегчения восстановления рекомендуется применять 5 мл растворителя на 1 г препарата Гепациф®. *Растворы, рекомендуемые для восстановления порошка цефоперазона натрия:* 5 % глюкоза для инъекций; 10 % глюкоза для инъекций; 5 % глюкоза и 0,9 % натрия хлорид для инъекций; 0,9 % натрия хлорид для инъекций; Нормосол-М и 5 % глюкоза для инъекций; 5 % глюкоза и 0,2 % натрия хлорид для инъекций; Нормосол-R; стерильная вода для инъекций.

После восстановления полученный раствор следует развести одним из стандартных растворителей для внутривенного введения: 5 % глюкоза для инъекций; 10 % глюкоза для инъекций; 5 % глюкоза и раствор Рингера лактатный для инъекций; раствор Рингера лактатный для инъекций; 0,9 % натрия хлорид для инъекций; 5 % глюкоза и 0,9 % натрия хлорид; Нормосол-М и 5 % глюкоза для инъекций; Нормосол-R; 5 % глюкоза и 0,2 % натрия хлорид для инъекций.

Внутримышечное введение.

Для приготовления раствора, предназначенного для введения, можно использовать стерильную или бактериостатическую воду для инъекций. Если предполагается введение раствора с концентрацией 250 мг/мл или выше, для приготовления раствора рекомендуется использовать раствор лидокаина. Такой раствор можно приготовить, используя комбинацию стерильной воды для инъекций и 2 % раствора лидокаина гидрохлорида, что почти соответствует концентрации 0,5 % раствора лидокаина гидрохлорида.

Рекомендуется 2-этапный способ растворения: сначала следует добавить необходимое количество стерильной воды для инъекций и взбалтывать до полного растворения порошка Гепациф®, после этого добавить необходимое количество 2 % раствора лидокаина и смешать.

Таблица 2

	Конечная концентрация цефоперазона, мг /мл	I этап, объем стерильной воды, мл	II этап, объем 2 % лидокаина, мл	Извлекаемый объем *, мл
Флакон 1 г	250	2,6	0,9	4
	333	1,8	0,6	3

* Имеющийся избыток позволяет отобрать и ввести указанные объемы.

Внутримышечное введение осуществляется глубоко в большую ягодичную мышцу или в переднюю поверхность бедра.

Хранение растворов

Стабильность

Химическая и физическая стабильность растворов цефоперазона, приготовленных с использованием следующих парентеральных растворителей, с указанными приблизительными концентрациями цефоперазона, обеспечивает устойчивость раствора при условии соблюдения указанных температурных режимов и сроков хранения. По истечении указанного срока неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

При стабильной комнатной температуре (15-25°C) в течение 24 часов можно хранить растворы цефоперазона в следующих растворителях (в скобках приведены примерные концентрации цефоперазона): бактериостатическая вода для инъекций (300 мг/мл); 5 % глюкоза для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза для инъекций и раствор Рингера лактатный для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза и 0,9 % натрия хлорид для инъекций (2 мг до 50 мг /мл); 5 % глюкоза и 0,2 % натрия хлорид для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); 10 % глюкоза для инъекций (2 мг до 50 мг / мл); раствор Рингера лактатный для инъекций (2 мг/мл); 0,5 % лидокаина гидрохлорид для инъекций (300 мг/мл); 0,9 % натрия хлорид для инъекций (2 мг до 300 мг/мл); Нормосол-М и 5 % глюкоза для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); Нормосол-R (2 мг до 50 мг/мл); стерильная вода для инъекций (300 мг/мл). Восстановленные растворы препарата Гепациф® можно хранить в стеклянных или пластмассовых шприцах, стеклянных или гибких пластмассовых емкостях, предназначенных для парентеральных растворов.

В течение 5 дней в холодильнике (2-8°C) в следующих растворителях (в скобках приведены примерные концентрации цефоперазона): бактериостатическая вода для инъекций (300 мг/мл); 5 % глюкоза для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза и 0,9 % натрия хлорид для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); 5 % глюкоза и 0,2 % натрия хлорид для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); раствор Рингера лактатный для инъекций (2 мг/мл); 0,5 % лидокаина гидрохлорид для инъекций (300 мг / мл); 0,9 % натрия хлорид для инъекций (2 мг до 300 мг/мл); Нормосол-М и 5 % глюкоза для инъекций (2 мг до 50 мг/мл); Нормосол-R (2 мг до 50 мг/мл); стерильная вода для инъекций (300 мг/мл) можно сохранять восстановленные растворы препарата Гепациф® в стеклянных или пластмассовых шприцах, стеклянных или гибких пластмассовых емкостях, предназначенных для парентеральных растворов.

Растворы цефоперазона в нижеуказанных растворителях (в скобках приведены примерные концентрации цефоперазона) можно хранить в морозильной камере (от -20 до -10° С) в течение 3 недель: 5 % глюкоза для инъекций (50 мг/мл) 5 % глюкоза и 0,9 % натрия хлорид для инъекций (2 мг/мл) 5 % глюкоза и 0,2 % натрия хлорид для инъекций (2 мг/мл), или в течение 5 недель 0,9 % натрия хлорид для инъекций (300 мг/мл) стерильная вода для инъекций (300 мг/мл). Восстановленные растворы можно хранить в пластмассовых шприцах или гибких пластмассовых емкостях, предназначенных для парентеральных растворов.

Размораживать препарат перед применением нужно при комнатной температуре. После размораживания неиспользованный раствор подлежит уничтожению. Раствор нельзя повторно замораживать.

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если не использовать сразу, время хранения и соблюдение условий перед применением препарата является ответственностью пользователей и, как правило, не может превышать 24 ч при температуре 2-8°C, если только восстановление/разведение произошло в контролируемых и проверенных асептических условиях.

Дети.

См. раздел «Способ приенения и дозы».

Цефоперазон эффективно применяют детям с рождения. Масштабные исследования с участием недоношенных младенцев и детей не проводились. Поэтому перед назначением цефоперазона недоношенным младенцам и новорожденным следует тщательно взвесить потенциальные преимущества и возможные риски терапии этим препаратом.

У новорожденных с ядерной желтухой цефоперазон не вытесняет билирубин из участков его связывания с белками плазмы крови.

Передозировка.

Данные по острой токсичности натрия цефоперазона ограничены. Ожидаемыми проявлениями передозировки лекарственным средством является прежде всего усиление характерных для препарата побочных реакций. Следует принять во внимание тот факт, что высокие концентрации бета-лактамов антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызвать неврологические эффекты и судороги. Поскольку цефоперазон выводится из организма при гемодиализе, эта процедура может ускорить выведение лекарственного средства, если передозировка случится у пациентов с нарушениями функции почек.

Побочные реакции.

Ниже приведены побочные реакции, которые были обнаружены и о которых сообщалось в течение терапии цефоперазоном. Частота побочных реакций указана согласно классификации Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS III): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$) частота неизвестна (частоту нельзя установить по имеющимся данным).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто — снижение уровня гемоглобина, снижение уровня гематокрита; часто — нейтропения, положительная прямая антиглобулиновая проба Кумбса, тромбоцитопения, эозинофилия; частота неизвестна — гипопротромбинемия;

коагулопатия.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидные реакции (включая шок), гиперчувствительность.

Со стороны сосудов: часто — флебит в месте подсоединения катетера; редко — кровоизлияние.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — диарея; нечасто — рвота; частота неизвестна — псевдомембранозный колит.

Гепатобилиарной системы: часто — повышение уровня АЛТ, АСТ, повышение уровня щелочной фосфатазы крови, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь; частота неизвестна — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса—Джонсона, эксфолиативный дерматит.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: нечасто — боль в месте введения, лихорадка.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Просьба к медицинским работникам сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Растворы препарата Гепациф® и аминогликозидов не следует смешивать, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Если предполагается проведение комбинированного лечения препаратом Гепациф® и аминогликозидом, то это можно сделать путем чередования внутривенных инфузий при использовании отдельной вторичной системы для внутривенного введения и промывки первичной системы для внутривенного введения соответствующим раствором между инфузиями. Рекомендуется вводить Гепациф® перед аминогликозидами.

Упаковка.

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

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.