

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ОФРАМАКС
(OFRAMAX)

Склад:

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить стерильної натрієвої солі цефтриаксону, еквівалентно цефтриаксону 1000 мг.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Цефтриаксон.

Код АТС J01D D04.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; інфекції шкіри і підшкірної клітковини; інфекції сечовивідних шляхів; неускладнена гонорея; інфекції кісток і суглобів; інфекції органів черевної порожнини; менінгіт; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

Лікування інфекцій у хворих із ослабленим імунітетом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефтриаксону або до інших антибіотиків цефалоспоринового, пеніцилінового ряду або до будь-яких інших бета-лактамних антибіотиків.

Новонароджені з жовтяницею, гіпоальбумінемією, ацидозом або іншими станами (наприклад, недоношеність), при яких існує вірогідність порушення зв'язування білірубину.

Недоношені діти віком 41 тиждень з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження).

Новонароджені віком ≤ 28 днів для застосування при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію. У деяких з цих випадків застосовувалися ті ж самі інфузійні лінії для внутрішньовенного введення для Офрамаксу та розчинів, які містять кальцій, і в деяких інфузійних лініях для внутрішньовенного введення спостерігалось виникнення преципітатів.

Період вагітності (особливо I триместр) і годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії із застосуванням препарату необхідно виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика та до лідокаїну, зробивши шкірну пробу.

Офрамакс може вводиться як глибока внутрішньом'язова ін'єкція, повільна внутрішньовенна ін'єкція або повільна внутрішньовенна інфузія після відновлення розчину відповідно до наведених далі рекомендацій. Доза і спосіб введення повинні визначатися тяжкістю інфекції, чутливістю патогена та станом пацієнта. У більшості випадків застосування однієї дози на день, а при певних показаннях і застосування одноразової дози забезпечить задовільні терапевтичні результати.

Новонароджені (до 2 тижнів): 20-50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Зважаючи на недорозвиненість ферментної системи, добова доза не має перевищувати 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Діти віком від 15 днів до 12 років: 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

Дітям з масою тіла понад 50 кг призначають дози для дорослих.

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг або вищі слід вводити шляхом інфузії протягом принаймні 30 хвилин.

Для лікування менінгіту рекомендується, щоб початкова терапевтична доза становила 100 мг/кг (але не перевищувала 4 г) 1 раз на добу. Після того, як збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно знизити. Добова доза може вводитися за 1 раз або ділитися на 2 рівні дози на день через кожні 12 годин. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно знизити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів

Дорослі

Звичайна добова доза для дорослих становить 1-2 г 1 раз на день або 2 рівні дози на день через кожні 12 годин. Сумарна добова доза не повинна перевищувати 4 г.

Якщо підозрюваним патогеном є *Chlamydia trachomatis*, слід додати в схему лікування відповідне антихламідійне лікування, оскільки цефтриаксон натрію не володіє активністю проти цього мікроорганізму.

Для лікування неускладнених гонококових інфекцій рекомендується застосовувати одну дозу 250 мг внутрішньом'язово.

Для передопераційного застосування (профілактика хірургічних інфекцій) одна доза 1 г вводиться внутрішньовенно за 2 години до операції.

Загалом лікування цефтриаксоном слід продовжувати ще не менше 2 днів після зникнення ознак і симптомів інфекції та після того, як аналізи покажуть відсутність збудників.

Якщо інфекція спричинена *Streptococcus pyogenes*, лікування повинне продовжуватися не менше 10 днів.

Комбінована терапія

Дослідження показали, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між Офрамексом і аміноглікозидами. Незважаючи на те, що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід мати на увазі при наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

Профілактика інфекцій у хірургії

Для профілактики післяопераційних інфекцій у хірургії рекомендується – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1-2 г Офрамексу за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення Офрамексу і одного з 5-нітроімідазолів, наприклад, орнідазолу.

Пацієнти літнього віку

Ці дози не вимагають модифікації у пацієнтів літнього віку за умови, що функція печінки і нирок у них задовільна.

Порушення функції печінки і нирок

У пацієнтів із порушеною функцією нирок немає необхідності знижувати дозу цефтриаксону за умови інтактної функції печінки. Тільки у випадках претермінальної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) добову дозу слід обмежити 2 г або менше.

У пацієнтів з пошкодженням печінки немає необхідності знижувати дозу цефтриаксону за умови інтактної функції нирок.

При тяжкому ступені порушення функції печінки, що супроводжується печінковою недостатністю, концентрацію цефтриаксону в плазмі крові слід визначати регулярно і регулювати дозу цефтриаксону відповідним чином.

У пацієнтів, які перебувають на діалізі, ніяке додаткове введення препарату після діалізу не потрібне. Проте концентрація препарату в сироватці крові повинна контролюватися, оскільки швидкість його елімінації у таких пацієнтів може бути зниженою.

Приготування розчинів для ін'єкції

Для відновлення Офрамексу не слід застосовувати розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, оскільки це може призвести до утворення частинок.

Внутрішньом'язове введення: порошок Офрамексу відновлюють відповідним розчинником (див. нижче). Після відновлення 1 мл розчину містить приблизно 250 мг або 350 мг еквівалента цефтриаксону, залежно від кількості використаного розчинника (див. таблицю нижче). Якщо потрібно, можуть застосовуватися більш розведені розчини. Як і всі внутрішньом'язові препарати, Офрамекс слід вводити достатньо глибоко у

відносно великий м'яз; аспірація допомагає уникнути ненавмисної ін'єкції у кровоносну судину.

Доза у флаконі	Кількість розчинника, що додається	
	Для концентрації 250 мг/мл	Для концентрації 350 мг/мл
1 г	3,6 мл	2,1 мл

Внутрішньом'язове введення Офрамасу з 1 % розчином лідокаїну гідрохлориду: 1 г Офрамасу розчиняють у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Цей розчин повинен вводитися як глибока внутрішньом'язова ін'єкція. Дози, що перевищують 1 г, слід ділити і вводити більш ніж в одне місце.

Розчини в лідокаїні ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

Повільна внутрішньовенна ін'єкція: 1 г Офрамасу розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій. Така ін'єкція вводиться не менше 2-4 хвилин, безпосередньо у вену або через систему для внутрішньовенної інфузії.

Внутрішньовенна інфузія: Офрамас повинен вводитися внутрішньовенно у вигляді інфузії за період у 30 хвилин. Рекомендована концентрація становить від 10 до 40 мг/мл; проте при необхідності можуть застосовуватися нижчі концентрації. Відновлювати вміст флакона слід відповідним внутрішньовенним розчинником (див. нижче).

Доза у флаконі	Кількість розчинника, що додається
1 г	9,6 мл

Після відновлення 1 мл розчину містить приблизно 100 мг еквівалента цефтриаксону. Відбирають весь вміст і розбавляють до бажаної концентрації відповідним в/в розчинником.

Після відновлення проводять подальше розведення до об'єму 50 мл або 100 мл відповідним в/в розчинником.

Після відновлення розчину захист від звичайного світла не є обов'язковим. Колір розчину може бути від яскраво-жовтого до бурштинового залежно від тривалості зберігання, концентрації і застосованого розчинника.

Офрамас у розчині для внутрішньом'язового введення залишається стабільним (втрата активності менш ніж 10 %) протягом наступних періодів часу:

Розчинник	Концентрація, мг/мл	Зберігання	
		25 °C	4 °C
Стерильна вода для ін'єкцій	100, 250, 350	2 дні 24 години	10 днів 3 дні
0,9 % розчин натрію хлориду	100, 250, 350	2 дні 24 години	10 днів 3 дні
5 % розчин глюкози	100, 250, 350	2 дні 24 години	10 днів 3 дні
1 % розчин лідокаїну (без епінефрину)	100, 250, 350	24 години 24 години	10 днів 3 дні

Внутрішньовенні розчини Офрамасу з концентрацією 10, 20 і 40 мг/мл залишаються стабільними (втрата активності менш ніж 10 %) протягом наступних періодів часу, за умови зберігання у скляних і ПВХ контейнерах:

Розчинник	Зберігання	
	25 °C	4 °C
Стерильна вода для ін'єкцій	2 дні	10 днів
0,9 % розчин натрію хлориду	2 дні	10 днів
5 % розчин глюкози	2 дні	10 днів
10 % розчин глюкози	2 дні	10 днів

Після закінчення вказаних періодів стабільності невикористаний розчин слід вилити.

Заморожені розчини Офрамасу перед застосуванням повинні відтанути при кімнатній температурі. Після

відтавання невикористаний розчин слід вилити. Повторно не заморозувати!

Побічні реакції.

Зазвичай Офрамакс переноситься добре. При його застосуванні можливі такі побічні явища, які регресували спонтанно або після відміни препарату.

Загальні реакції та стан місця введення: біль, ущільнення, болісність, флебіт, профузне потовиділення та припливи. У поодиноких випадках спостерігаються запальні реакції стінки вени. Їх можна уникнути, застосовуючи повільну ін'єкцію (2-4 хвилини).

Інфекції: мікоз статевих шляхів, вторинні грибкові інфекції та інфекції, спричинені резистентними мікроорганізмами.

З боку шкіри та імунної системи: висипання, алергічний дерматит, кропив'янка, свербіж, набряк, макулопапульозні висипання, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), гарячка або озноб, рідко повідомлялося про анафілактичні (наприклад, бронхоспазм) та анафілактоїдні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: еозинофілія, тромбоцитоз, лейкопенія, гранулоцитопенія; рідко – анемія, гемолітична анемія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, пролонгація протромбінового часу.

Дуже рідко повідомлялося про окремі випадки позитивного тесту Кумбса, розлади коагуляції, агранулоцитоз ($< 500/\text{м}^3$) – в основному після 10 днів лікування і після сумарних доз цефтриаксону 20 г і більше.

З боку травного тракту: рідко – панкреатит, що розвинувся внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування. При цьому не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією препарату Офрамакс у жовчовивідних шляхах; неоформлені випорожнення, діарея, нудота, блювання, зміна смаку, стоматит, глосит. Початок симптомів псевдомембранозного коліту може проявлятися під час або після антибактеріального лікування.

З боку гепатобіліарної системи: преципітати кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, зворотний холелітіаз у дітей, підвищення АСТ або АЛТ, підвищення лужної фосфатази і білірубіну.

З боку сечовидільної системи: підвищення азоту сечовини крові, олігурія, глюкозурія, гематурія; рідко – підвищення креатиніну і присутність циліндрів у сечі.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, судомні напади.

З боку статевих органів: у поодиноких випадках – кандидоз і вагініт.

Інші несприятливі реакції, що спостерігалися рідко ($< 0,1\%$): біль у животі, агранулоцитоз, алергічний пневмоніт, анафілаксія, базофілія, біліарний літіаз, бронхоспазм, коліт, диспепсія, носова кровотеча, метеоризм, сладж у жовчному міхурі, глюкозурія, гематурія, жовтяниця, лейкоцитоз, лімфоцитоз, моноцитоз, нефролітіаз, пальпітація, зниження протромбінового часу, преципітації в нирках, судоми і сироваткова хвороба.

Лабораторні показники: у поодиноких випадках при лікуванні Офрамаксом у хворих можуть відзначатися хибнопозитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Офрамакс може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування Офрамаксом глюкозурію, при необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

Описані випадки летальних реакцій з преципітатом кальцій-цефтриаксон у легенях і нирках у новонароджених. У деяких випадках інфузійні системи і час вливання цефтриаксону і розчинів, що містять кальцій, були різними.

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Взаємодія з кальцієм

Офрамакс не можна призначати одночасно чи змішувати з кальцієвмісними розчинами, навіть при застосуванні окремих інфузійних ліній. Описана невелика кількість фатальних випадків утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону у легенях та нирках новонароджених. У деяких випадках венозні доступи та час введення цефтриаксону та кальцієвмісних розчинів були різними.

Описані вкрай поодинокі випадки псевдомембранозного коліту ($< 0,01\%$), порушення згортання крові, утворення конкрементів у нирках, головним чином, у дітей віком від 3 років, які отримували високі добові дози препарату (≥ 80 мг на 1 кг маси тіла на добу) або кумулятивні дози більше 10 г, а також які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Утворення конкрементів у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, що минає після припинення лікування Офрамаксом.

Передозування.

Симптоми: атаксія, тахікардія, зниження артеріального тиску; у тяжких випадках – кома, пригнічення дихання, судоми.

Лікування. У разі передозування концентрація препарату не може бути знижена шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу. Специфічного антидоту не існує. Терапія симптоматична.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр. Безпека застосування Цефтріаксону у вагітних жінок не вивчалась.

Низькі концентрації цефтріаксону екскретуються в грудне молоко, тому не слід застосовувати препарат під час годування груддю.

Діти.

Встановлена безпека та ефективність застосування Офрамексу новонародженим, а також дітям молодшого та старшого віку; проте дітям віком до 2,5 років не бажано вводити препарат внутрішньом'язово. Дітям препарат Офрамекс застосовують згідно з дозуванням, зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози».

Особливості застосування.

До початку лікування цефтріаксоном необхідно провести ретельний моніторинг, щоб визначити, чи не було у пацієнта раніше реакцій гіперчутливості на цефалоспори́ни, пеніцилі́ни або інші препарати. Офрамекс слід застосовувати з обережністю пацієнтам, чутливим до пеніциліну або інших антибіотиків.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, не можна виключати можливість анафілактичного шоку – навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. У разі анафілактичного шоку слід негайно вжити таких заходів, як внутрішньовенне введення адреналіну, а після цього – будь-якого глюкокортикоїду.

Діарея, що асоціюється з *Clostridium difficile* (ДАКД), повідомлялася при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи цефтріаксон, з діапазоном по тяжкості від слабкої діареї до летального коліту. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну мікрофлору товстої кишки, приводячи до розмноження *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile продукує токсини А і В, які сприяють розвитку ДАКД. Штами *Clostridium difficile*, що продукують гіпертоксин, спричиняють підвищену захворюваність і смертність, оскільки ці інфекції можуть бути рефрактерними до антимікробної терапії і можуть вимагати колектомії. ДАКД слід підозрювати у всіх пацієнтів, у яких застосування антибіотиків викликає діарею. Необхідний ретельний анамнез захворювання, оскільки повідомлялося, що ДАКД трапляється і через 2 місяці після введення антибактеріальних препаратів.

Якщо ДАКД підозрюється або підтверджена, то поточне застосування антибіотика, не направлено проти *Clostridium difficile*, може бути необхідним припинити. За клінічними показаннями слід відкоригувати рідинний і електролітний баланс, поповнити протеїни, провести антимікробну терапію *Clostridium difficile* і хірургічну оцінку.

Офрамекс містить близько 83 мг (3,6 мЕкв.) натрію на 1 г активності цефтріаксону. Це слід враховувати, якщо пацієнт знаходиться на дієті з контрольованим споживанням натрію.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні Офрамексу повідомлялося про випадки анафілактичних реакцій з фатальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. При виникненні алергічних реакцій Офрамекс слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування. Цефтріаксон може збільшувати протромбіновий час. У зв'язку з цим при підозрі на дефіцит вітаміну К необхідно визначати протромбіновий час.

Препарати класу цефалоспоринів мають тенденцію абсорбуватися на поверхні мембран еритроцитів і вступати в реакцію з антитілами, спрямованими проти цього препарату, викликаючи позитивний тест Кумбса, а іноді і гемолітичну анемію легкого ступеня. З цього приводу може відбуватися деяка перехресна реактивність з пеніцилінами. Цефтріаксон, як і інші антибіотики, може давати псевдопозитивні тести на галактоземію. Подібним же чином, неферментативні методи визначення глюкози в сечі можуть давати псевдопозитивні результати. З цієї причини визначення глюкози в сечі під час лікування цефтріаксоном слід проводити ферментативним методом.

Призначення цефтріаксону у відсутність доведеної або вкрай вірогідної інфекції або профілактичне призначення навряд чи принесе користь пацієнтові, але може збільшити ризик розвитку бактерій, резистентних до лікарських

препаратів.

Хоча при застосуванні рекомендованих доз спостерігалось скороминуше підвищення азоту сечовини крові і креатиніну сироватки, нефротоксичний потенціал цефтриаксону схожий з таким інших цефалоспоринів.

Цефтриаксон виводиться біліарним і нирковим шляхом. Отже, пацієнти з нирковою недостатністю зазвичай не вимагають корекції дози, якщо їм вводяться звичайні дози цефтриаксону. Проте концентрацію препарату в сироватці слід періодично контролювати. При появі ознак накопичення препарату його дозу слід відповідно знизити.

Пацієнтам з дисфункцією печінки корекція дози не потрібна, проте у пацієнтів з дисфункцією печінки і вираженою хворобою нирок доза цефтриаксону не повинна перевищувати 2 г на добу. У таких випадках необхідний ретельний контроль концентрації препарату в сироватці крові.

У пацієнтів, які застосовують цефтриаксон, в окремих випадках спостерігалася зміна протромбінового часу. Пацієнти з порушеним синтезом вітаміну К або низькими запасами вітаміну К (наприклад, хронічне захворювання печінки або виснаження) можуть вимагати контролю протромбінового часу під час лікування цефтриаксоном. Якщо протромбіновий час є пролонгованим до або під час лікування, може бути потрібним введення вітаміну К (10 мг щотижня).

Як і у разі інших цефалоспоринів, тривале застосування цефтриаксону може призвести до розвитку нечутливих мікроорганізмів, таких як ентерококи і *Candida spp.* Істотне значення має ретельне медичне спостереження. Якщо суперінфекція трапляється під час лікування, слід прийняти відповідні заходи.

Цефтриаксон слід призначати з обережністю пацієнтам, які перенесли шлунково-кишкове захворювання, особливо коліт.

У поодиноких випадках на ехограмі жовчного міхура може відзначатися затемнення, що зникає після відміни або закінчення лікування. Навіть якщо ці явища супроводжуються болем, рекомендується проводити лише симптоматичне лікування.

Не слід перевищувати встановлену дозу.

У хворих, яким вводили Офрамекс, спостерігалися поодинокі випадки панкреатиту, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування. При цьому не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією Офрамексу в жовчовивідних шляхах.

Цефтриаксон може витіснити білірубін із зв'язку з альбуміном сироватки крові. У зв'язку з цим застосування Офрамексу у новонароджених з гіпербілірубінемією протипоказане.

Слід виявляти обережність при застосуванні Офрамексу хворим із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди та діуретики.

Цефтриаксон не можна змішувати чи призначати одночасно з кальцієвмісними розчинами, навіть при введенні препаратів через різні інфузійні лінії. У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію. У зв'язку з цим не можна застосовувати кальцієвмісні розчини для внутрішньовенного введення новонародженим щонайменше протягом

48 годин після введення останньої дози Офрамексу.

Про випадки виникнення внутрішньосудинних преципітатів після одночасного застосування цефтриаксону з внутрішньовенними кальцієвмісними розчинами також повідомлялося у пацієнтів інших вікових груп.

Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалась у пацієнтів, які отримували цефалоспоринони, у тому числі Офрамекс. Про випадки тяжкої гемолітичної анемії, у тому числі фатальні, повідомлялося у пацієнтів дорослого віку та дітей. При розвитку анемії під час застосування цефтриаксону необхідно виключити анемію, спричинену цефтриаксоном, та відмінити препарат до встановлення етіології анемії.

Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

У поодиноких випадках при лікуванні Офрамексом у хворих можуть відмічатися хибнопозитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Офрамекс може спричинити хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування Офрамексом глюкозурію, при необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

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

У період лікування рекомендується утримуватися від діяльності, що потребує швидкості реакції (керування транспортом, робота з потенційно небезпечними механізмами).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Ні в якому разі не можна застосовувати Офрамакс з кальцієвмісними розчинами (розчин Рінгера тощо). Кальцієвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону. У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію.

Офрамакс не повинен вводитися одночасно з кальцієвмісними розчинами, включаючи кальцієвмісні розчини для безперервної інфузії, такі як парентеральне живлення, новонародженим із-за ризику преципітації кальцієвої солі цефтриаксону. Описані випадки фатальних реакцій у новонароджених з преципітатом цефтриаксон-кальцій у легенях і нирках. У деяких випадках інфузійні системи і час введення цефтриаксону і кальцієвмісних розчинів відрізнялися.

Дотепер не було повідомлень про інтраваскулярний або легеневий преципітат у пацієнтів, за винятком новонароджених, схема лікування яких включала цефтриаксон і кальцієвмісні внутрішньовенні розчини. Проте існує теоретична можливість взаємодії між цефтриаксоном і внутрішньовенними кальційвмісними розчинами не тільки у новонароджених. Тому цефтриаксон і кальцієвмісні внутрішньовенні розчини, включаючи кальцієвмісні розчини для безперервної інфузії, такі як парентеральне живлення, не повинні змішуватися або застосовуватися одночасно у будь-яких пацієнтів, незалежно від віку, навіть при застосуванні різних інфузійних систем і місць введення. На підставі теоретичних міркувань і 5 періодів напіввиведення цефтриаксону, Офрамакс і внутрішньовенні кальцієвмісні розчини не повинні вводитися протягом 48 годин ніяким пацієнтам.

Немає даних про потенційну взаємодію між цефтриаксоном і пероральними кальцієвмісними препаратами або взаємодією між внутрішньом'язовим цефтриаксоном і кальцієвмісними препаратами (внутрішньовенними або пероральними).

Ніякого порушення функції нирок не спостерігалось у чоловіків після одночасного введення цефтриаксону і діуретиків.

Ніякого впливу на дію або підвищення нефротоксичності аміноглікозидів не спостерігалось при одночасному введенні цефтриаксону.

Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла викликати непереносимість етанолу, а також кровотечі, що властиві деяким іншим цефалоспоринам. Пробенецид не впливає на виведення Офрамаксу.

In vitro було показано, що хлорамфенікол є антагоністом цефтриаксону та інших цефалоспоринів. Клінічна значущість цих даних невідома, але рекомендується проявляти обережність, якщо передбачається одночасне введення цефтриаксону з хлорамфеніколом.

Цефтриаксон може несприятливим чином впливати на ефективність пероральних гормональних контрацептивів. Відповідно, рекомендується застосовувати додаткові (негормональні) засоби контрацепції під час лікування і протягом 1 місяця після лікування цефтриаксоном.

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтриаксон активний *in vitro* щодо більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості бета-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориназ) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон активний щодо мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях, зазначених нижче.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включаючи резистентні до ампіциліну і продукуючі бета-лактамазу штами), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (включаючи продукуючі бета-лактамазу штами), *Moraxella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу і штами, які не продукують пеніциліназу), *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Цефтриаксон активний також проти багатьох штамів *Pseudomonas aeruginosa*.

Багато штамів вищеперелічених мікроорганізмів резистентні до декількох інших антибіотиків, наприклад, пеніцилінів, цефалоспоринів і аміноглікозидів, але чутливі до цефтриаксону.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Резистентні до метициліну стафілококи є резистентними до цефалоспоринів, включаючи цефтриаксон. Більшість штамів стрептококів і ентерококів групи D, наприклад, *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, є резистентними.

Анаеробні мікроорганізми: *Bacteroides fragilis*, види *Clostridium*, види *Peptostreptococcus*.

Більшість штамів *Clostridium difficile* є резистентними.

Є наступні дані *in vitro*, але їх клінічна значущість невідома. Цефтриаксон демонструє *in vitro* мінімальну

інгібуючу концентрацію (MIC) \leq 8 мкг/мл або нижче проти більшості штамів наступних мікроорганізмів; проте безпека і ефективність цефтриаксону у лікуванні клінічних інфекцій, спричинених цими мікроорганізмами, не встановлена в адекватних і добре контрольованих клінічних дослідженнях.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, види *Providencia* (включаючи *Providencia rettgeri*), види *Salmonella* (включаючи *Salmonella typhi*), види *Shigella*.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus agalactiae*.

Анаеробні мікроорганізми: *Prevotella (Bacteroides) bivia*, *Porphyromonas (Bacteroides) melaninogenicus*.

Механізм резистентності

Цефтриаксон є стабільним проти широкого кола бета-лактамаз грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи ті, які здатні гідролізувати похідні пеніциліну нового покоління і інші цефалоспорини. Резистентність до цефтриаксону кодується, в основному, продукцією деяких бета-лактамазгідролізуючих ферментів (включаючи карбапенемази і деякі ESBLs), особливо у грамнегативних мікроорганізмів (ESBLs = бета-лактамази широкого спектра). Для грампозитивних мікроорганізмів, таких як *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*, придбана резистентність кодується, головним чином, змінами місця-мішені клітинної стінки. Окрім парентеральних цефалоспоринів нового покоління, перехресна резистентність до препаратів інших класів, зазвичай, не зустрічається.

Фармакокінетика. Середня концентрація цефтриаксону у плазмі крові після одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії дози 0,5 г, 1 г або 2 г і після одноразового внутрішньом'язового введення дози 0,5 г (у концентрації 250 або 350 мг/мл) або 1 г у здорових добровольців наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Концентрація цефтриаксону в плазмі крові після введення однієї дози

Дози/шлях введення	Середня концентрація в плазмі, мкг/мл									
	Години	0,5	1	2	4	6	8	12	16	24
0,5 г внутрішньовенно		82	59	48	37	29	23	15	10	5
0,5 г внутрішньом'язово 250 мг/мл		22	33	38	35	30	26	16	НВ	5
0,5 г внутрішньом'язово 350 мг/мл		20	32	38	34	31	24	16	НВ	5
1 г внутрішньовенно		151	111	88	67	53	43	28	18	9
1 г внутрішньом'язово		40	68	76	68	56	44	29	НВ	НВ
2 г внутрішньовенно		257	192	154	117	89	74	46	31	15

Примітка: внутрішньовенні дози вводилися з постійною швидкістю за 30 хвилин.

НВ = не визначався.

Цефтриаксон повністю абсорбувався після внутрішньом'язового введення при середній максимальній концентрації у плазмі крові між 2 і 3 годинами після введення. Багаторазове внутрішньовенне і внутрішньом'язове введення препарату в дозах від 0,5 г до 2 г призводило через 12 і 24 години до 15-36 % накопичення цефтриаксону понад значення, отримані після одноразового введення препарату.

Цефтриаксон досягає високої концентрації у сечі, як показано в таблиці 2.

Таблиця 2

Концентрація цефтриаксону в сечі після одноразового введення

Дози/шлях введення	Середня концентрація в сечі (мкг/мл)						
	Години	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	24-48
0,5 г внутрішньовенно		526	366	142	87	70	15
0,5 г внутрішньом'язово		115	425	308	127	96	28
1 г внутрішньовенно		995	855	293	147	132	32
1 г внутрішньом'язово		504	628	418	237	НВ	НВ
2 г внутрішньовенно		2692	1976	757	274	198	40

НВ = не визначався.

Від 33 до 67 % дози цефтриаксону виводилося з сечею як незмінений препарат, а решта частини дози –

з жовчею, і в кінці виявлялися у фекаліях як мікробіологічно неактивні сполуки. Після дози 1 г внутрішньовенно середня концентрація цефтриаксону, визначена через 1-3 години після введення, становила 581 мкг/мл у жовчі жовчного міхура, 788 мкг/мл – у жовчі жовчної протоки, 898 мкг/мл – у жовчі міхурної протоки, 78,2 мкг/г – у стінці жовчного міхура і 62,1 мкг/мл – у плазмі крові в той же час.

У діапазоні доз від 0,15 до 3 г у здорових дорослих досліджуваних значення періоду напіввиведення становили від 5,8 до 8,7 години; видимий об'єм розподілу – від 5,78 до 13,5 л; плазмовий кліренс – від 0,58 до 1,45 л/год, а нирковий кліренс – від 0,32 до 0,73 л/год. Цефтриаксон оборотно зв'язується з білками плазми людини, і це зв'язування знижується з 95 % при концентрації в плазмі крові до 25 мкг/мл до 85 % при 300 мкг/мл. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр.

Середні значення максимальної концентрації у плазмі крові, періоду напіввиведення, плазмового кліренсу і об'єму розподілу після доз 50 і 75 мг/кг внутрішньовенно у педіатричних пацієнтів з бактеріальним менінгітом показано у таблиці 3. Цефтриаксон проникав у запалені м'які оболонки мозку немовлят і дітей; концентрації в спинномозковій рідині після доз 50 і 75 мг/кг маси тіла внутрішньовенно також наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Середні фармакокінетичні параметри цефтриаксону у педіатричних пацієнтів з менінгітом

	50 мг/кг внутрішньовенно	75 мг/кг внутрішньовенно
Максимальна концентрація в плазмі (мкг/мл)	216	275
Період напіввиведення (години)	4,6	4,3
Плазмовий кліренс (мл/год/кг)	49	60
Об'єм розподілу (мл/кг)	338	373
Концентрація в СМЖ – запалених м'яких оболонках (мкг/мл)	5,6	6,4
Діапазон (мкг/мл)	1,3-18,5	1,3-44
Період після введення (години)	3,7 (± 1,6)	3,3 (± 1,4)

Порівняно зі здоровими добровольцями, фармакокінетика цефтриаксону була тільки мінімально змінена у осіб літнього віку і в пацієнтів з порушеною функцією нирок або дисфункцією печінки (див. таблицю 4). Отже, регулювання дози для цих пацієнтів не вимагається при застосуванні доз цефтриаксону до 2 г на добу. Гемодіаліз не видаляв цефтриаксон із плазми істотним чином.

У 6 з 26 пацієнтів, які перебувають на діалізі, період напіввиведення цефтриаксону виявився помітно зменшеним, а це припускає, що концентрацію цефтриаксону в плазмі крові у таких пацієнтів слід контролювати, щоб визначити, чи необхідне регулювання дози.

Таблиця 4

Середні фармакокінетичні параметри цефтриаксону

Група випробовуваних	Період напіввиведення (години)	Плазмовий кліренс (л/год)	Об'єм розподілу (л)
Здорові добровольці	5,8-8,7	0,58-1,45	5,8-13,5
Немолоді досліджувані (середній вік 70,5 року)	8,9	0,83	10,7
Пацієнти з нирковою недостатністю			
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі (0 - 5 мл/хв.)	14,7	0,65	13,7
Тяжка (5 - 15 мл/хв.)	15,7	0,56	12,5
Помірна (16 - 30 мл/хв.)	11,4	0,72	11,8
Слабка (31 - 60 мл/хв.)*	12,4	0,70	13,3
Пацієнти із захворюванням печінки	8,8	1,1	13,6

* Кліренс креатиніну.

Фармакокінетика в рідині середнього вуха: в одному дослідженні загальна концентрація цефтриаксону (зв'язаного і незв'язаного) вимірювалася в рідині середнього вуха, що отримується під час введення трубок при тимпаностомії, у 42 дітей із запаленням середнього вуха. Проби брали через 1-50 годин після одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 50 мг/кг цефтриаксону. Середній (± СО) рівень цефтриаксону досягав піку 35 (± 12)

мкг/мл через 24 години, а на рівні 19 (\pm 7) мкг/мл підтримувався до 48 годин. На підставі концентрації цефтриаксону в рідині середнього вуха через 23-25 годин і інтервалів забору проб від 46 до 50 годин період напіввиведення препарату був обчислений як 25 годин. Цефтриаксон значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Ступінь зв'язування з білками в рідині середнього вуха невідомий.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або жовтувато-оранжевий кристалічний порошок.

Несумісність.

Ванкомицин, амсакрин, аміноглікозиди і флуконазол фізично несумісні з цефтриаксоном у сумішах. Якщо будь-який із цих препаратів необхідно вводити одночасно з цефтриаксоном у вигляді періодичної внутрішньовенної інфузії, рекомендується вводити їх послідовно, ретельно промиваючи системи для внутрішньовенного введення (одній із сумісних рідин) між введеннями.

Для відновлення Офрамасу не слід використовувати розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, оскільки це може призвести до утворення частинок.

Парентеральні лікарські препарати перед введенням перевіряти візуально на присутність механічних включень.

Розчини Офрамасу не слід змішувати або комбінувати з розчинами, що містять інші антимікробні препарати, або з іншими розчинами розчинників, ніж ті, що перераховані вище, у зв'язку з можливою несумісністю.

Розчин Офрамас не можна змішувати в одній ємності або вводити одночасно з кальцієвмісними препаратами, навіть використовуючи різні венозні доступи.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовлений розчин для внутрішньовенного введення необхідно застосовувати негайно, однак розчин для внутрішньом'язового введення залишається стабільним 1-3 дні при кімнатній температурі і 3-10 днів – у холодильнику (4 °С).

Упаковка.

15 мл скляні флакони із прозорого скла типу 1 USP з кришкою, що відривається, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ранбаксі Лабораторіз Лімітед.

Місцезнаходження.

Індастріал Ареа – 3, Девас – 455001, Індія.

Industrial Area – 3, Dewas – 455001, India.