

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**АВЕКСОН**  
**(AVEXON)**

**Склад:**

діюча речовина: цефтриаксон;

1 флакон містить цефтриаксону натрію, еквівалентного 1 г цефтриаксону.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D04.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Препарат застосовують для лікування інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами:

- сепсис;
- менінгіт;
- дисемінований бореліоз Лайма (ранні та пізні стадії захворювання);
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчних шляхів і шлунково-кишкового тракту);
- інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, а також ранові інфекції;
- інфекції у хворих зі зниженим імунітетом;
- інфекції нирок і сечових шляхів;
- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла і носа;
- інфекції статевих органів, включаючи гонорею.

Застосовується також для профілактики інфекцій у хірургії.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до цефалоспоринов та пеніцилінів.

Гіпербіліруремія у новонароджених та недоношених.

Ні в якому разі не можна застосовувати АВЕКСОН з кальцієвмісними розчинами через ризик виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (розчин Рінгера та інші). Кальцієвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону.

**Спосіб застосування та дози.**

АВЕКСОН застосовують внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньовенно (в/в).

Для дорослих і дітей старше 12 років, а також дітей з масою тіла більше 50 кг добова доза становить 1-2 г (кожні 24 години). У тяжких випадках або при інфекціях, спричинених помірно чутливими патогенами, добову дозу можна збільшити до 4 г (по 2 г з 12-годинним інтервалом).

Діти грудного та молодшого віку віком від 15 днів до 12 років): 20-80 мг/кг маси тіла один раз на добу.

Новонародженим у віці до 2 тижнів призначають 20-50 мг/кг/добу. Добова доза не повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла у зв'язку з незрілою ферментною системою новонароджених. Тривалість внутрішньовенної інфузії у новонароджених становить не менше 60 хв.

Внутрішньовенні дози, які становлять 50 мг/кг маси тіла та вище, слід вводити краплинно впродовж не менше 30 хв.

При бактеріальному менінгіті у дітей грудного та молодшого віку початкова доза становить 100 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, максимальна доза - 4 г/добу. Після ідентифікації збудника і визначення його чутливості дозу можна відповідно зменшити.

Тривалість терапії залежить від перебігу патологічного процесу. Зазвичай вона становить 4-14 днів, при тяжкому інфекційному захворюванні рекомендовано продовжити лікування. Введення АВЕКСОНУ слід продовжувати протягом щонайменше 2 - 3 днів після того, як температура нормалізується і аналізи покажуть відсутність збудників.

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

При гонорей призначають одноразове внутрішньом'язове введення 250 мг препарату.

Бореліоз Лайма: дорослим і дітям призначають 50 мг/кг (найвища добова доза – 2 г) один раз на добу протягом 14 днів.

З метою профілактики післяопераційних інфекцій вводять (частіше внутрішньовенно) 1-2 г Авексон одноразово за 30-90 хв до початку операції.

При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення Авексону і одного з 5-нітроїмідазолів, наприклад, орнідазолу.

*Ниркова і печінкова недостатність*

У хворих з порушеннями функції *нирок* немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв добова доза не повинна перевищувати 2 г. У хворих з порушеннями функції *печінки* немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція *нирок* залишається нормальною.

При *одночасній* тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону в плазмі, доза препарату не повинна перевищувати 2 г на добу.

Хворим, які перебувають на *гемодіалізі*, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Слід, однак, контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці на предмет можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення.

У *хворих літнього віку* корекція дози не потрібна.

Спосіб приготування розчину.

Готувати розчини слід безпосередньо перед їх застосуванням.

Для внутрішньом'язового введення вміст флакона необхідно розвести у 3,5 мл 1% розчину лідокаїну і ввести глибоко у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза. Рекомендується вводити не більше 1 г препарату в одну сідницю. Недопустиме внутрішньовенне введення розчину, який містить лідокаїн.

Для внутрішньовенної ін'єкції вміст флакона необхідно розвести у 10 мл стерильної води для ін'єкцій і вводити повільно протягом 2-4 хв. Для в/в інфузії 2 г РАЦІОЦЕФУ-АВЕРСІ розводять у 40 мл одного з наступних розчинів, які не містять іонів кальцію: 0,9 % розчин натрію хлориду, 0,45 % хлорид натрію + 2,5 % розчин глюкози, 5 % розчин глюкози, 10 % розчин глюкози, 5 % розчин фруктози, 6 % декстран у 5 % розчині глюкози, 6 – 10 % гідроксиетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Внутрішньовенна інфузія має тривати не менше 30 хв. Для приготування розчинів для вливання не можна використовувати інфузійні розчини, відмінні від зазначених вище. З метою попередження можливої несумісності не можна змішувати отриманий розчин із розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

***Побічні реакції.***

Зазвичай Авексон добре переноситься. Рідко при його застосуванні можуть спостерігатися такі побічні явища:

*алергічні та імунопатологічні реакції*: кропив'янка, озноб або гарячка, висип, свербіж, рідко – тяжкі побічні реакції, такі як бронхоспазм, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок;

*з боку травної системи*: нудота, блювання, діарея або запор, метеоризм, абдомінальний біль,

стоматит, глосит, псевдомембранозний ентероколіт, підвищення активності печінкових трансаміназ (рідше – лужної фосфатази, білірубину, холестатична жовтяниця), дисбактеріоз, порушення смаку, панкреатит. Застосування Авексон у високих дозах може призвести до розвитку псевдохолілітіазу;

*гематологічні зміни:* (приблизно 2%): еозинофілія, лейкопенія; менш часто (<1 %) гранулоцитопенія, нейтропенія, лімфоцитопенія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, порушення зсідання крові, подовження тромбoplastинового і протромбінового часу, рідко – зменшення протромбінового часу, поодинокі випадки агранулоцитозу (<500 клітин/мкл), більшість із них розвивались після 10 днів застосування кумулятивної дози 20 г і більше;

*з боку сечовидільної системи:* глюкозурія, підвищення вмісту сечовини і креатиніну в плазмі крові, циліндрурія, гематурія, олігурія, анурія;

*місцеві реакції:* можливий розвиток флебіту після внутрішньовенного введення препарату; внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча, можливе утворення інфільтрату в місці введення;

*інші:* рідко - головний біль, запаморочення, носова кровотеча, кандидоз, преципітація кальцієвих солей цефтриаксону в жовчному міхурі з відповідною симптоматикою, вагініт, підвищене потовиділення, припливи, алергічний пневмоніт, судомні напади, відчуття серцебиття.

Описані вкрай поодинокі випадки утворення конкрементів в нирках, головним чином, у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату ( $\geq 80$  мг/кг на добу), або кумулятивні дози більше 10 г, а також мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Утворення конкрементів у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, яка минає після припинення лікування Авексоном.

Не слід змішувати в одній ємності чи вводити одночасно цефтриаксон з кальцієвмісними препаратами, навіть використовуючи різні венозні доступи. Описані фатальні випадки утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону в легенях та нирках новонароджених. У деяких випадках венозні доступи та час введення цефтриаксону та кальцієвмісних розчинів були різні.

### **Передозування.**

*Симптоми.* При перевищенні дози можливий розвиток енцефалопатичних явищ, в основному тимчасового характеру.

*Лікування.* Не існує специфічного антидоту, проводиться симптоматична терапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз неефективні.

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Під час вагітності, особливо у перші 3 місяці, Авексон призначається лише за суворими показаннями. РАЦІОЦЕФ-АВЕРСІ в малих концентраціях виділяється у грудне молоко, у зв'язку з чим при застосуванні препарату в період лактації слід утримуватись від годування груддю.

### **Діти.**

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

### **Особливості застосування.**

Як і при лікуванні іншими антибактеріальними засобами, можливий розвиток суперінфекції.

У хворих, які перебувають на гемодіалізі, необхідно контролювати концентрацію цефтриаксону в плазмі.

У випадку тривалого застосування препарату необхідний регулярний контроль картини периферичної крові, показників функціонального стану печінки і нирок.

У поодиноких випадках при ультразвуковому дослідженні (УЗД) жовчного міхура відмічаються затемнення, які є преципітатами кальцієвої солі цефтриаксону, що помилково вважають каменями. Як правило, вони зникають після завершення або припинення застосування Авексон. Навіть якщо це явище супроводжується клінічною симптоматикою, рекомендовано проведення консервативної терапії. Рішення про необхідність припинення курсу лікування приймає лікар.

Немає наукових даних щодо виникнення внутрішньосудинних преципітатів у пацієнтів, крім новонароджених, при одночасному застосуванні цефтриаксону та кальцієвмісних розчинів чи інших кальцієвмісних препаратів. Проте всім пацієнтам не слід змішувати чи вводити одночасно цефтриаксон та кальцієвмісні розчини.

Описано поодинокі випадки панкреатиту, що розвинувся, ймовірно, внаслідок обструкції жовчних шляхів. Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою в жовчних 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 Авексону в жовчних шляхах.

Під час лікування протипоказане вживання алкоголю.

Авексон з обережністю застосовують у хворих з неспецифічним виразковим колітом, ентеритом та колітом, спричиненим антибіотикотерапією.

У випадку розвитку симптомів псевдомембранозного ентероколіту необхідно припинити лікування препаратом і призначити відповідну терапію.

Цефтриаксон може витіснити білірубін із зв'язку з сироватковим альбуміном, тому призначення Авексону новонародженим з гіпербілірубінемією, недоношеним дітям потребує особливої обережності. Авексон не можна застосовувати у новонароджених, особливо недоношених, у яких є ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

*Порушення функції печінки і нирок*

Див. розділ “Спосіб застосування та дози”.

*Недостатність вітаміну К*

Пацієнтам з недостатністю вітаміну К (порушення синтезу, порушення харчування) може знадобитися контроль протромбінового часу під час терапії Авексон та призначення вітаміну К (10 мг/тиждень) при збільшенні протромбінового часу до початку чи під час лікування.

*Вплив на результати лабораторних аналізів*

У поодиноких випадках при лікуванні Авексон у хворих можуть відмічатися хибнопозитивні результати проби Кумбса. У період лікування може відмічатися також хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані при визначенні глюкози у сечі, тому під час терапії Авексон глюкозурію слід визначати тільки ферментним методом.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, враховуючи можливість запаморочення.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Ні в якому разі не можна змішувати розчин Авексон з інфузійними розчинами, які містять кальцій (наприклад, розчини Гартмана, Рінгера). Кальцієвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону.

При одночасному застосуванні високих доз Авексон разом із сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід, не відбувається порушення функції нирок. Можливе посилення нефротоксичності при застосуванні разом з препаратами з нефротоксичною дією, особливо при порушенні функції нирок.

Експериментально виявлений синергізм між цефтриаксоном і аміноглікозидами щодо багатьох грамотригативних бактерій. У зв'язку з фізичною несумісністю цефтриаксону і аміноглікозидів їх слід вводити окремо у рекомендованих дозах.

Після прийому алкоголю одразу після застосування Авексон не спостерігаються ефекти, схожі на дію дисульфіраму (тетураму).

Пробенецид не впливає на виведення цефтриаксону.

Бактеріостатичні антибіотики знижують бактерицидний ефект цефтриаксону.

Виявлений антагонізм між хлорамфеніколом і цефтриаксоном *in vitro*.

Цефтриаксон не сумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом і антибіотиками.

При одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними засобами і іншими антиагрегантами

зростає ризик виникнення кровотечі.

## Фармакологічні властивості.

### Фармакодинаміка.

Авексон (діюча речовина - цефтриаксон) є антибіотиком цефалоспоринової групи III покоління для парентерального введення. Бактерицидна дія обумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки мікроорганізмів. *In vitro* пригнічує ріст більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Препарат стійкий до дії  $\beta$ -лактамаз.

Авексон активний щодо таких мікроорганізмів:

*грампозитивні бактерії*: *Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазо-негативні стафілококи, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Str. pyogenes* ( $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи ні А, ні В), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*.

Примітка: метициліностійкі *Staphylococcus spp.*, більшість штамів ентерококів, наприклад, *Enterococcus faecalis* та *Listeria monocytogenes*, резистентні до Авексону;

*грамнегативні бактерії*: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)\*, *Aeromonas spp.*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.\**, *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella spp.* (включаючи *Kl. pneumoniae\*\**), *Moraxella catarrhalis* (раніше називалися *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri\**, *Proteus vulgaris\**, *Providencia spp.*, *Pseudomonas fluorescens\**, *Pseudomonas spp.* (інші)\*, *Salmonella spp.* (у тому числі *S. typhi*), *Serratia spp.* (у тому числі *S. marcescens\**), *Shigella spp.*, *Vibrio spp.* (у тому числі *V. cholerae*), *Yersinia spp.* (у тому числі *Y. enterocolitica*);

\*деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону, головним чином, внаслідок утворення  $\beta$ -лактамаз, що кодується хромосомами;

\*\* деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону внаслідок утворення низки плазмід-опосередкованих  $\beta$ -лактамаз.

Примітка: багато із штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків, як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспоринової першого та другого покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтриаксону. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного та вторинного сифілісу, за винятком клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, стійких до цефтриаксону.

*Анаероби*: *Bacteroides spp.* (жовчочутливі)\*, *Clostridium spp.* (крім *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (інші), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалися *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*;

\*деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону внаслідок утворення  $\beta$ -лактамаз.

Примітка: багато із штамів *Bacteroides spp.*, які продукують  $\beta$ -лактамази (зокрема *B. fragilis*), стійкі до цефтриаксону. Стійкий *Clostridium difficile*.

Чутливість до цефтриаксону можна визначити з використанням стандартизованих нормативів Національного комітету клінічних лабораторних стандартів (НККЛС), DIN, ICS.

Авексон має високу протимікробну активність і тривалу циркуляцію в організмі, що дозволяє застосовувати його один раз на добу, в окремих випадках – з 12-годинним інтервалом.

### Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Всі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

Біодоступність цефтриаксону при в/м введенні становить 100%. Максимальна концентрація в плазмі після одноразового в/м введення 1 г препарату становить близько 81 мг/л і досягається в межах 2-3 годин після введення. Об'єм розподілу становить 7-12 л. Цефтриаксон швидко дифундує у тканини та інтерстиціальну рідину. Протягом більш ніж 24 годин його концентрації набагато перевищують

мінімальні пригнічувальні концентрації для більшості збудників інфекцій більше ніж у 60 тканинах та рідинах (у тому числі легенях, серці, жовчних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі і слизовій носі, кістковій тканині, а також спинномозковій, плевральній і синовіальній рідині та секреті передміхурової залози). Після в/в введення цефтриаксон швидко проникає в спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин. Цефтриаксон зворотно зв'язується з альбуміном, і це зв'язування обернено пропорційне концентрації: наприклад, при концентрації препарату в плазмі крові менше 100 мг/л зв'язування цефтриаксону з білками становить 95%, а при концентрації 300 мг/л - тільки 85%. Завдяки нижчому вмісту альбумінів у інтерстиціальній рідині, концентрація вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у сироватці крові.

У дорослих, хворих на менінгіт, через 2-24 години після введення дози 50 мг/кг маси тіла концентрація цефтриаксону в спинномозковій рідині в декілька разів перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

У новонароджених та у дітей при запаленні мозкових оболонок цефтриаксон легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Через 24 години після в/в введення РАЦІОЦЕФУ-АВЕРСІ в дозі 50 – 100 мг/кг маси тіла (новонародженим та немовлятам відповідно) концентрації цефтриаксону в спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. Максимальна концентрація в спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після в/в введення та становить, в середньому, 18 мг/л. У випадку бактеріального менінгіту 17% концентрації препарату в плазмі крові дифундує у спинномозкову рідину, а при асептичному менінгіті - приблизно 4%.

Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр та в малих концентраціях виділяється у грудне молоко.

Цефтриаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється в неактивні метаболіти під дією кишкової флори.

Загальний плазменний кліренс цефтриаксону становить 10-22 мл/хв, нирковий кліренс - 5-12 мл/хв. 50-60% цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді із сечею, а 40-50% - з жовчю в кишечник, де перетворюється на неактивні метаболіти. Період напіввиведення препарату у дорослих становить приблизно 8 годин.

У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70% дози. У дітей грудного віку в перші 8 днів життя, а також у осіб старше 75 років період напіввиведення у два або три рази більше, ніж у пацієнтів молодого віку.

У дорослих хворих з порушенням функції нирок або печінки відмічається лише незначне збільшення періоду напіввиведення. Якщо порушена функція нирок - зростає виведення з жовчю, якщо порушена функція печінки - зростає виведення нирками.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Несумісність.**

Не змішувати розчин Авексону з інфузійними розчинами, які містять кальцій (наприклад, розчини Гартмана, Рінгера), а також ванкоміцином, лабеталолом, флуконазолом і антибіотиками.

У зв'язку з фізичною несумісністю цефтриаксону і аміноглікозидів, їх слід вводити окремо у рекомендованих для них дозах. *In vitro* встановлений антагонізм між хлорамфеніколом та цефтриаксоном.

**Термін придатності.** 3 роки. Препарат не слід застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Приготовлений розчин підлягає негайному використанню.

### **Умови зберігання.**

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

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Упаковка.**

1 г порошку у скляному флаконі, вміщеному в картонну коробку.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ “Аверсі-Раціонал”, Грузія.

**Місцезнаходження.**

Грузія 0198, Тбілісі, вул. Чірнахулі, 14.

[www.aversi.ge](http://www.aversi.ge)