

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦЕФТРИАКСОН
(CEFTRIAXON)

Склад:

діюча речовина: ceftriaxon;

1 флакон містить цефтриаксону натрію у перерахуванні на цефтриаксон 1000 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Код АТС J01D A13.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

- 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 з ослабленим імунним захистом;
- 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 в хірургії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефалоспоринов. За наявності у хворого підвищеної чутливості до пеніциліну слід врахувати можливість перехресної алергічної реакції. Гіпербілірубінемія у новонароджених та недоношених.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти старше 12 років: звичайно призначають 1 - 2 г цефтриаксону 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтриаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г.

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

Немовлята і діти молодшого віку (з 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 хв.

Літні хворі: призначають звичайні дози для дорослих, не роблячи будь-яких поправок на вік.

Тривалість лікування.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як прийнято при терапії антибіотиками, хворим слід продовжувати приймати цефтриаксон ще протягом як мінімум 48 - 72 години після того, як

температура нормалізується і аналізи покажуть відсутність збудників.

Комбінована терапія.

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

Менінгіт.

У разі *бактеріального менінгіту у немовлят і дітей молодшого віку* лікування розпочинають з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно знизити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

Neisseria meningitidis	4 дні
Haemophilus influenzae	6 днів
Streptococcus pneumoniae	7 днів

Бореліоз Лайма: дорослим та дітям – 50 мг/кг (найвища добова доза – 2 г) 1 раз на добу протягом 14 днів.

Гонорея.

Для лікування гонореї (спричиненої утворюючими і неутворюючими пеніциліназу штамми) рекомендується призначити разову дозу 250 мг внутрішньом'язово.

Профілактика інфекцій в хірургії.

Для профілактики післяопераційних інфекцій в хірургії рекомендується – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1 – 2 г Цефтриаксону за 30 - 90 хв до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення Цефтриаксону 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 в передтермінальній стадії (кліренс 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.

Хворим, які знаходяться 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.

Приготування розчинів.

Готувати розчини слід безпосередньо перед їх застосуванням.

Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі (або протягом 24 годин при температурі 2 - 8 °C). Залежно від концентрації і тривалості зберігання колір розчинів може варіювати від блідо-жовтого до бурштинового. Ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Внутрішньом'язова ін'єкція

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1 г розчиняють у 3,5 мл 1% розчину лідокаїну; ін'єкцію роблять глибоко у сідничний м'яз. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю.

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно.

Внутрішньовенна ін'єкція

Для внутрішньовенної ін'єкції розчиняють 1 г Цефтриаксону розчиняють в 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводять внутрішньовенно повільно (2 - 4 хв).

Внутрішньовенне вливання

Внутрішньовенне вливання повинно тривати не менше 30 хв. Для приготування розчину для вливання розчиняють 2 г Цефтриаксону в 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, вільних від іонів кальцію: 0,9 % хлорид натрію, 0,45 % хлорид натрію + 2,5 %, глюкоза, 5% глюкоза, 10 % глюкоза, 5 % фруктоза, 6 % декстран в розчині глюкози 5 %, 6 - 10 % гідроксиетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять Цефтриаксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні. Не можна також використовувати для приготування розчинів для вливання інфузійні розчини, відмінні від зазначених вище.

Побічні реакції.

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

Системні побічні ефекти

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит, порушення смаку.

З боку системи крові: еозинофілія, лейкопенія; рідко – гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитоз, збільшення тромбопластинового та протромбінового часу. Описані окремі випадки агранулоцитозу (< 500 клітин/мкл), більшість з них розвивалась після 10 днів застосування кумулятивної дози 20 г та більше.

З боку шкіри: висипи, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки; у поодиноких випадках – ексудативна багатоформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Інші побічні явища, які спостерігаються рідко: головний біль і запаморочення, преципітація кальцієвих солей цефтриаксону в жовчному міхурі з відповідною симптоматикою, панкреатит, збільшення активності ферментів печінки, гіпербілірубінемія, олігурія, збільшення креатиніну сироватки, мікози статевих шляхів, вагініт, пропасниця, озноб, підвищене потовиділення, припливи, алергічний пневмоніт, бронхоспазм, носова кровотеча, гематурія, жовтяниця, зменшення протромбінового часу, судомні напади, відчуття серцебиття, а також анафілактичні або анафілактоїдні реакції.

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

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. В деяких випадках венозні доступи та час введення цефтриаксону та кальцієвмісних розчинів були різні.

Місцеві побічні ефекти

У поодиноких випадках спостерігаються запальні реакції стінки вени. Їх можна уникнути, застосовуючи повільну ін'єкцію (2 - 4 хв).

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Передозування.

У разі передозування цефтриаксону можливе посилення побічних реакцій.

У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать концентрації препарату. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Безпека застосування цефтриаксону в період вагітності не вивчалась. Під час вагітності, особливо в перші 3 місяці, Цефтриаксон призначається лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

В малих концентраціях цефтриаксон видаляється у грудне молоко. Під час лікування Цефтриаксоном годування груддю припиняють.

Діти.

З обережністю цефтриаксон призначають та застосовують при гіпербілірубінемії у немовлят, для лікування недоношених дітей.

У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію.

Особливі заходи безпеки.

Ні в якому разі не можна застосовувати цефтриаксон 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.

У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію.

Особливості застосування.

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

При застосуванні антибактеріальних препаратів, в тому числі й цефтриаксону, можливе виникнення псевдомембранозного коліту. Тому при виникненні діареї після введення цефтриаксону необхідно виключити діагноз псевдомембранозного коліту.

Як і при лікуванні іншими антибактеріальними препаратами можуть розвинути суперінфекції.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю зазвичай непотрібне коригування дози за рахунок подвійного шляху виведення цефтриаксону (через нирки та печінку). Рекомендується періодично визначати концентрацію препарату в крові.

Для пацієнтів з нирково-печінковою недостатністю добова доза Цефтриаксону не повинна перевищувати 2 г без моніторингу концентрації препарату в крові.

У пацієнтів, які застосовували Цефтриаксон, спостерігались поодинокі випадки зміни протромбінового часу. Пацієнтам з недостатністю вітаміну К (порушення синтезу, порушення харчування) може знадобитися контроль протромбінового часу під час терапії та призначення вітаміну К (10 мг/тиждень) при збільшенні протромбінового часу до початку чи під час лікування.

Після застосування цефтриаксону зазвичай в дозах, що перевищують стандартні рекомендовані, при ультразвуковому дослідженні жовчного міхура можуть спостерігатись тіні, що помилково сприймаються за камені. Це преципітати кальцієвої солі цефтриаксону, що зникають після завершення чи припинення терапії Цефтриаксоном. Подібні зміни рідко супроводжуються будь-якою симптоматикою. Але і в таких випадках рекомендується лише консервативне лікування. Якщо ці явища супроводжуються клінічною симптоматикою, то рішення про відміну препарату 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 не слід змішувати чи вводити одночасно цефтриаксон та кальцієвмісні розчини всім пацієнтам.

У хворих, яким вводили Цефтриаксон, описані поодинокі випадки панкреатиту, що розвинувся можливо 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 Цефтриаксону в жовчних шляхах.

Цефтриаксон не можна застосовувати у новонароджених, особливо недоношених, у яких є ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

Вплив на результати лабораторних аналізів.

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

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

Немає даних відносно впливу цефтриаксону на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні високих доз Цефтриаксону і таких сильнодіючих діуретиків, як фуросемід, порушень функції нирок не спостерігалось. Немає даних про те, що цефтриаксон підвищує ниркову токсичність аміноглікозидів. Після прийому алкоголю одразу після прийому цефтриаксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

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

Бактеріостатичні антибіотики знижують бактерицидний ефект цефтриаксону.

In vitro був виявлений антагонізм між хлорамфеніколом та цефтриаксоном.

Згідно з літературними даними, цефтриаксон не сумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цефтриаксон – цефалоспориновий антибіотик третього покоління для парентерального застосування. Чинить бактерицидну дію, пригнічує синтез клітинної мембрани, *in vitro* ріст більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Цефтриаксон стійкий щодо бета-лактамазних ферментів (як пеніцилінази, так і цефалоспоринози, що продукуються більшістю грампозитивних та грамнегативних бактерій). Ефективний відносно таких мікроорганізмів:

грампозитивні: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus A (Streptococcus pyogenes)*, *Streptococcus B (Streptococcus agalactiae)*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*.

Примітка: *Staphylococcus spp.*, стійкий до метилциліну, резистентний також і до цефалоспоринів, у тому числі до цефтриаксону. Більшість штамів ентерококів (наприклад, *Streptococcus faecalis*) також стійкі до цефтриаксону;

грамнегативні: *Aeromonas spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* (деякі штами стійкі), *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (у тому числі *Klebsiella pneumoniae*),

Moraxella spp., *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (деякі штами стійкі), *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*).

Багато штамів вищевказаних мікроорганізмів, які розмножуються без зміни темпів поділу в присутності інших антибіотиків, наприклад, пеніцилінів, цефалоспоринів перших поколінь та аміноглікозидів, чутливі до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону як *in vitro*, так і в дослідях на тваринах. За клінічними даними, при первинному та вторинному сифілісі відзначають високу ефективність цефтриаксону;

анаеробні патогени: *Bacteroides spp.* (у тому числі деякі штами *B. fragilis*), *Clostridium spp.* (у тому числі *Cl. difficile*), *Fusobacterium spp.* (крім *F. mostiferum*, *F. varium*), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Примітка: деякі штами багатьох *Bacteroides spp.* (наприклад, *B. fragilis*), що виробляють бета-лактамазу, стійкі до цефтриаксону. Для визначення чутливості мікроорганізмів необхідно застосовувати диски, що містять цефтриаксон, так як *in vitro* певні штами патогенів виявляють стійкість до класичних цефалоспоринів.

Фармакокінетика. При парентеральному введенні цефтриаксон добре проникає в тканини та рідини організму.

Площі під кривою «концентрація-час» у сироватці крові при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні збігаються. Це означає, що біодоступність цефтриаксону при внутрішньом'язовому введенні становить 100 %.

Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном і це зв'язування обернено пропорційне концентрації: наприклад, при концентрації препарату в сироватці крові менше 100 мг/л зв'язування цефтриаксону з білками становить 95 %, а при концентрації 300 мг/л – тільки 85 %. Завдяки більш низькому вмісту альбумінів в інтерстиціальній рідині концентрація цефтриаксону в ній вища, ніж у сироватці крові.

Період напіввиведення у здорових пацієнтів становить близько 8 годин. У немовлят віком до 8 днів та в осіб старше 75 років середній період напіввиведення приблизно у 2 рази більший. У дорослих 50 - 60 % цефтриаксону виділяється в незмінній формі із сечею, а 40 - 50 % – також у незмінній формі з жовчю. Під впливом кишкової флори цефтриаксон перетворюється в неактивний метаболіт. У новонароджених приблизно 70 % введеної дози виділяється нирками. При нирковій недостатності або при патології печінки в дорослих фармакокінетика цефтриаксону майже не змінюється, період напіввиведення дещо подовжується. Якщо порушена тільки функція нирок, збільшується виділення з жовчю, а якщо порушена функція печінки – підсилюється виділення цефтриаксону нирками.

Проникнення в спинномозкову рідину: у дітей, у тому числі новонароджених, при запаленні мозкової оболонки цефтриаксон проникає в ліквор, при цьому у випадку бактеріального менінгіту в середньому 17 % від концентрації препарату в сироватці крові дифундує в спинномозкову рідину, що приблизно в 4 рази більше, ніж при асептичному менінгіті. У дорослих, хворих на менінгіт, через 2 - 25 годин після введення цефтриаксону в дозі 50 мг/кг маси тіла концентрація препарату в багато разів перевищує мінімальну дозу, необхідну для пригнічення патогенів, що спричиняють менінгіт.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок від білого до жовтуватого кольору.

Несумісність.

Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих для них дозах.

Ні в якому разі не можна застосовувати цефтриаксон з кальцієвмісними розчинами (наприклад, розчин Рінгера та інші)!

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Приготовлений розчин зберігати не більше 6 годин при кімнатній температурі і не більше 24 годин при температурі 6 С.

Упаковка.

По 1000 мг препарату у флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

NECTAR LIFESCIENCES LIMITED.

Місцезнаходження.

(Unit VI) Bhatoli Kalan, Baddi, Solan-173205, India.