

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЄВРОЦЕФТАЗ

(EUROCEFTAZ)

#### **Склад:**

діючі речовини: цефтриаксон, тазобактам;

1 флакон містить цефтриаксон натрію еквівалентно безводному цефтриаксону 1000 мг та тазобактам натрію еквівалентно тазобактаму 125 мг.

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** білий або майже білий кристалічний порошок.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Цефтриаксон, комбінації. Код АТХ J01D D54.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Цефтриаксон – це антибіотик групи цефалоспоринів III покоління для парентерального введення. Він чинить бактерицидну дію щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій.

Цефтриаксон стійкий до дії бета-лактамаз. Він також активний проти штамів, стійких до дії інших цефалоспоринів.

Високочутливі до цефтриаксону такі штами: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Borellia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Serratia marcescens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Види *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*) також чутливі до цефтриаксону, крім штамів, що виробляють бета-лактамази.

Цефтриаксон не є ефективним щодо *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Bacterioides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* і метицилінстійких стафілококів.

Мікоплазми, мікобактерії і хламідії стійкі до дії цефалоспоринів.

Тазобактам, сульфонове похідне триазолілметилпеніциланової кислоти, є інгібітором багатьох бета-лактамаз, включаючи плазмідні та хромосомні ферменти, які часто викликають стійкість до пеніцилінів та цефалоспоринів, включаючи цефалоспорини III покоління. Тазобактам має лише невелику антибактеріальну активність. Наявність тазобактаму у комбінованому препараті Євроцефтаз посилює та розширює антимікробний спектр цефтриаксону, включаючи бактерії, які продукують бета-лактамази, що зазвичай нечутливі до нього та до інших бета-лактамних антибіотиків.

#### *Фармакокінетика.*

Цефтриаксон добре всмоктується при внутрішньом'язовому введенні і досягає високих концентрацій у сироватці крові. Біодоступність препарату становить 100 %.

Цефтриаксон швидко проникає у тканинну рідину та характеризується високим об'ємом розподілу у більшості тканин і рідин організму. При менінгіті у дітей цефтриаксон проникає у спинномозкову рідину при запаленні мозкових оболонок, при цьому його концентрація у спинномозковій рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові. У дорослих хворих через 2-24 години після введення одноразової дози 50 мг/кг маси тіла концентрація цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищує мінімальну концентрацію для найпоширеніших збудників менінгіту.

Через тривалий період напіввиведення (у середньому 8 годин, а у пацієнтів віком від 75 років – удвічі більше) концентрація цефтриаксону через 24 години після введення вища, ніж мінімальна інгібуюча концентрація для більшості мікроорганізмів, що спричиняють різні інфекції.

Приблизно 50-60 % введеного цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками у сечу, решта – через печінку. Очевидно, цефтриаксон знижує швидкість виведення тазобактаму.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування інфекцій, збудники яких чутливі до компонентів препарату:

- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції ЛОР-органів;
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту);
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інфекції статевих органів, включаючи гонорею;
- сепсис;
- інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, а також ранові інфекції;
- інфекції у хворих з ослабленим імунним захистом;

- менінгіт;
- дисемінований бореліоз Лайма (ранні та пізні стадії захворювання).

Передопераційна профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях на органах шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, сечовивідних шляхів і під час гінекологічних процедур, але лише у випадках потенційної або відомої контамінації.

При призначенні Євроцефтазу необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії, зокрема рекомендацій із профілактики антибіотикорезистентності.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до цефтриаксону або до будь-якого іншого цефалоспорину. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів та карбапенемів).

Цефтриаксон протипоказаний:

недоношеним новонародженим віком  $\leq 41$  тиждень з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік вік після народження)\*;

доношеним новонародженим (віком  $\leq 28$  днів):

- із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубину, імовірно, порушене\*;

- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальцієвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

\* У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до можливого ризику розвитку білірубінової енцефалопатії у таких пацієнтів.

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовувати як розчинник (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання.

Розчини цефтриаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

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

Ні в якому разі не можна застосовувати Євроцефтаз із кальцієвмісними розчинами (наприклад, розчин Рінгера). Кальцієвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону.

При одночасному застосуванні високих доз препарату Євроцефтаз і таких сильнодіючих

діуретиків як фуросемід порушень функції нирок не спостерігалось. Немає вказівок на те, що Євроцефтаз підвищує ниркову токсичність аміноглікозидів. Після вживання алкоголю одразу після прийому цефтриаксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

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

Був виявлений антагонізм між хлорамфеніколом та цефтриаксоном.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення препарату Євроцефтаз у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні препарату Євроцефтаз із розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Євроцефтаз не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад парентеральне харчування, за допомогою Y-подібної системи (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтриаксон та кальцієві розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону.

Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні разом із цефалоспоринами. У таких випадках слід ретельно дотримуватися рекомендацій із моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

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

Не використовувати розчини, які містять бікарбонати.

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів.

Цефтриаксон може зменшувати ефективність гормональних пероральних контрацептивів. У зв'язку з цим рекомендується застосовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після лікування.

Немає повідомлень про взаємодію між цефтриаксоном та препаратами для перорального прийому, які містять кальцій, та взаємодію між цефтриаксоном при внутрішньом'язовій ін'єкції і продуктами, які містять кальцій (внутрішньовенно або перорально).

Цефтриаксон не можна змішувати з розчинами інших антимікробних засобів.

При одночасному застосуванні цефалоспоринів і циклоспоринів рівень у плазмі крові та токсичність останніх можуть підвищуватися.

Диклофенак стимулює виведення препарату у жовч та знижує загальний кліренс у сечі.

Сумісне застосування препарату з пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект проти вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антивітаміну К як під час, так і після терапії цефтриаксоном.

### **Особливості застосування.**

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні препарату Євроцефтаз повідомляли про випадки анафілактичних реакцій із летальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, що може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні алергічних реакцій препарат Євроцефтаз слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування. Цефтриаксон слід з обережністю призначати пацієнтам із гіперчутливістю до пеніцилінів через можливу перехресну алергенність.

Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайелла/токсичний епідермальний некроліз), медикаментозна реакція з еозинofilією та системними симптомами [DRESS-синдром]), які можуть бути небезпечними для життя або летальними, однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Цефтриаксон може збільшувати протромбіновий час. У зв'язку з цим при підозрі на дефіцит вітаміну К необхідно визначати протромбіновий час.

На тлі застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі й цефтриаксону, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком. Антибактеріальні препарати змінюють нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* продукує токсини А та В, які спричиняють розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*. Штами *Clostridium difficile*, які надмірно продукують токсини, спричиняють підвищену захворюваність та летальність, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробних засобів та потребувати колектомії. Діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, необхідно виключити у всіх пацієнтів під час застосування антибіотиків. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, може виникати протягом двох місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

При підозрі або підтвердженні діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, необхідно відмінити антибіотикотерапію, яка не впливає на *Clostridium difficile*. За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *Clostridium difficile*, та хірургічне обстеження.

Протягом тривалого застосування препарату Євроцефтаз можливі труднощі у контролюванні нечутливих до препарату мікроорганізмів. У зв'язку з цим необхідний ретельний нагляд за пацієнтами. При виникненні суперінфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Після застосування цефтриаксону зазвичай у дозах, що перевищують стандартні рекомендовані, при ультразвуковому дослідженні жовчного міхура можуть спостерігатися тіні, що помилково сприймаються за камені. Це преципітати кальцієвої солі цефтриаксону, що зникають після завершення або припинення терапії препаратом Євроцефтаз. 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.

У пацієнтів, яким вводили цефтриаксон, описано 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 препарату Євроцефтаз у жовчовивідних шляхах.

Безпека та ефективність цефтриаксону у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». У дослідженнях було показано, що цефтриаксон, як деякі інші цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові.

Цефтриаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Для хворих із порушеннями функції нирок, за умови нормальної функції печінки, дозу препарату Євроцефтаз зменшувати не потрібно. При недостатності нирок (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв) необхідно, щоб добова доза цефтриаксону не перевищувала 2 г.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, за умови збереження функції нирок, дозу препарату Євроцефтаз зменшувати немає необхідності.

У випадках одночасної наявності тяжкої патології печінки і нирок концентрацію цефтриаксону у сироватці крові необхідно регулярно контролювати. У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату після проведення цієї процедури змінювати немає необхідності.

Слід проявляти обережність при застосуванні препарату Євроцефтаз хворим із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди та діуретики.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону. У випадку наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування препарату пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку.

У випадку тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

Цефтриаксон не можна змішувати або призначати одночасно з кальцієвмісними розчинами, навіть при введенні препаратів через різні інфузійні системи. Описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію. Також повідомлялося про випадки виникнення внутрішньосудинних преципітатів після одночасного застосування цефтриаксону з внутрішньовенними кальцієвмісними розчинами. У зв'язку з цим не можна застосовувати кальцієвмісні розчини для внутрішньовенного введення щонайменше протягом 48 годин після введення останньої дози препарату Євроцефтаз (див. розділ «Протипоказання»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалась у пацієнтів, які отримували цефалоспорини, у тому числі Євроцефтаз. Про випадки тяжкої гемолітичної анемії, у тому

числі летальні, 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 препаратом Євроцефтаз у пацієнтів можуть відзначатися хибнопозитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Євроцефтаз може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час застосування препарату глюкозурію, у разі необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

### *Енцефалопатія*

Повідомляли про енцефалопатію при застосуванні цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю або розладами центральної нервової системи. Якщо підозрюється енцефалопатія, пов'язана із застосуванням цефтриаксону (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування цефтриаксону.

### *Реакція Яриша — Герксгеймера.*

На початку лікування цефтриаксоном у деяких пацієнтів зі спірохетозами може виникнути реакція Яриша — Герксгеймера. Ця реакція, як правило, є самообмежувальним станом, або може бути потрібне симптоматичне лікування. У разі виникнення реакції Яриша — Герксгеймера лікування антибіотиками не слід припиняти.

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

Немає достовірних даних щодо можливості застосування комбінації цефтриаксону з тазобактамом у вагітних жінок. Тому у період вагітності застосування препарату протипоказано.

Цефтриаксон проникає у грудне молоко. Концентрація у грудному молоці тазобактаму не вивчена. Тому у період годування груддю застосування препарату Євроцефтаз протипоказано. У разі необхідності застосування годування груддю необхідно припинити.

### *Фертильність.*

У дослідженнях репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.

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

Під час лікування цефтриаксоном можуть виникати такі побічні реакції як запаморочення, що може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози.**

Ін'єкції препарату Євроцефтаз призначені лише для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.

*Дорослі і діти віком від 12 років:* зазвичай слід призначати 1000/125 мг - 2000/250 мг Євроцефтазу 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 4000/500 мг. Добова доза не повинна перевищувати 4000 мг цефтриаксону.

*Діти віком від 2 до 12 років:* 20-80 мг/кг маси тіла (у перерахуванні на цефтриаксон) 1 раз на добу. Добова доза не повинна перевищувати 2000 мг цефтриаксону.

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

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг (у перерахуванні на цефтриаксон) або вищі слід вводити шляхом інфузії протягом принаймні 30 хвилин.

### *Пацієнти літнього віку*

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

### *Тривалість лікування*

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибіотиків, хворим слід продовжувати приймати Євроцефтаз ще протягом як мінімум 48-72 годин після того, як температура нормалізується і аналізи покажуть відсутність збудників. Зазвичай загальна тривалість лікування становить 4-14 днів.

### *Комбінована терапія*

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

### *Дозування в особливих випадках*

#### *Менінгіт*

При бактеріальному менінгіті у дітей віком від 2 до 12 років лікування слід розпочинати з дози 100 мг/кг (по цефтриаксону), але не більше 4000/500 мг 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно зменшити. 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



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

### *Гонорея*

Для лікування гонореї (спричиненої штамами, які утворюють або не утворюють пеніциліназу) рекомендується призначати разову дозу 250 мг цефтриаксону внутрішньом'язово.

### *Профілактика інфекцій у хірургії*

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

### *Ниркова та печінкова недостатність*

У пацієнтів із порушеннями функції *печінки* немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція *нирок* залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) добова доза цефтриаксону не повинна перевищувати 2 г. У хворих із порушеннями функції *печінки* немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція *нирок* залишається нормальною. Пацієнтам, які перебувають на *гемодіалізі*, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Однак слід контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові на предмет можливої корекції дози, оскільки у таких хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза препарату Євроцефтаз у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, не повинна перевищувати 2 г (по цефтриаксону).

### *Приготування розчинів*

Готувати розчини безпосередньо перед їх застосуванням.

### *Внутрішньом'язова ін'єкція*

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1 г розчинити у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію робити глибоко у сідничний м'яз. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю. Перед застосуванням лідокаїну зробити шкірну пробу на чутливість. Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно.

### *Внутрішньовенна ін'єкція*

Для внутрішньовенної ін'єкції розчинити 1 г препарату Євроцефтаз у 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (2-4 хвилини).

### *Внутрішньовенне вливання*

Внутрішньовенне вливання повинно тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчинити 2 г препарату Євроцефтаз у 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, 6 % декстран у розчині глюкози 5 %, 6-10 % гідроксиетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять цефтриаксон та тазобактам, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як

при приготуванні, так і при введенні.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення Євроцефтазу у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні препарату Євроцефтаз з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Євроцефтаз не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад парентеральне харчування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.*

Застосовувати дітям віком від 2 років.

### ***Передозування.***

При передозуванні може спостерігатися нудота, блювання, діарея. Передозування цефалоспоринових антибіотиків може призвести до розвитку симптомів подразнення головного мозку, внаслідок чого можуть виникнути судоми. У разі передозування гемодіаліз або перитонеальний діаліз не зменшать концентрації препарату. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

### ***Побічні реакції.***

Зазвичай Євроцефтаз переноситься добре. При його застосуванні можливі наступні побічні явища.

*Інфекції та інвазії:* кандидомікоз, поширені - мікоз статевих шляхів, вторинні грибкові інфекції та інфекції, спричинені резистентними мікроорганізмами, псевдомембранозний коліт, суперінфекції.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* поширені - еозинофілія, лейкопенія, гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу; рідко поширені - підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; дуже рідко поширені - розлади коагуляції. Дуже рідко спостерігались випадки агранулоцитозу ( $<500/\text{мм}^3$ ), переважно після застосування загальної дози 20 г або більше. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Зафіксовано незначне подовження протромбінового часу.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* поширені - діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит; рідко поширені - панкреатит, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкова кровотеча (більшість із цих пацієнтів 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 Євроцефтаз у жовчовивідних шляхах); дуже рідко поширені – псевдомембранозний ентероколіт.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже поширені – псевдохолелітіаз жовчного міхура, преципітати кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, зворотний холелітіаз у дітей (вказані явища рідко спостерігались у дітей); поширені – збільшення рівня печінкових ферментів у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази); частота невідома – ядерна жовтяниця, гепатит (зазвичай має оборотний характер при припиненні прийому цефтриаксону), холестатичний гепатит (розділ «Особливості застосування»).

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поширені – висипання, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки, екзантема, ангіоневротичний набряк; дуже рідко поширені – ексудативна багатоформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку нирок та сечовидільної системи:* рідко поширені – підвищення концентрації сечовини та креатиніну в крові, олігурія, гематурія, глікозурія; дуже рідко поширені – циліндрурія, інтерстиціальний нефрит, утворення конкрементів у нирках, головним чином у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату ( $\geq 80$  мг/кг на добу), або кумулятивні дози понад 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, яка минає після припинення лікування препаратом.

*Неврологічні розлади:* головний біль і запаморочення, тремор, судоми, рідко – енцефалопатія.

*Кардіальні розлади:* підвищення або зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття  
Синдром Коуніса з частотою «невідомо».

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* задишка, бронхоспазм.

*З боку імунної системи:* анафілактичні або анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок, гіперчутливість.

*З боку органів слуху і рівноваги:* вертиго.

*Загальні розлади:* рідко поширені – головний біль і запаморочення, пропасниця, озноб, а також сироваткова хвороба, набряки, носові кровотечі, слабкість.

*Місцеві реакції:* при внутрішньовенному введенні – флебіт, болючість, ущільнення по ходу вени, у поодиноких випадках спостерігалися запальні реакції стінки вени. Їх можна уникнути, застосовуючи повільну ін'єкцію (2-4 хвилини).

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

*Вплив на результати лабораторних аналізів.*

Підвищення рівня креатиніну у крові. У поодиноких випадках при лікуванні препаратом Євроцефтаз у пацієнтів можуть відзначатися хибнопозитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Євроцефтаз може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування препаратом глюкозурію, за необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

Випадки діареї після застосування цефтриаксону можуть бути пов'язані з *Clostridium difficile*. Слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

*Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону.*

Рідкісні випадки тяжких небажаних реакцій, іноді з летальним наслідком, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком <28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтриаксон та препарати кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтриаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком їх малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, головним чином у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату ( $\geq 80$  мг/кг на добу), або кумулятивні дози понад 10 г, а також які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості, або у хворих у стані зневоднення. Утворення преципітатів у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, яка минає після припинення лікування цефтриаксоном.

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким препарат вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні препарату була різною, у деяких дослідженнях – понад 30 %. При повільному введенні препарату (протягом 20-30 хвилин) частота утворення преципітатів, очевидно, нижча. Утворення преципітатів зазвичай не супроводжується симптомами, але у рідкісних випадках виникали такі клінічні симптоми як біль, нудота і блювання. У таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Несумісність.**

Препарат у жодному разі не слід додавати в інфузійні розчини, що містять кальцій, наприклад розчин Гартмана або Рінгера, включаючи розчини для парентерального харчування, у зв'язку з тим, що можуть утворюватися преципітати. Не слід також застосовувати кальцієвімісні розчини протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону. Препарат несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.** По 1 флакону в коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Свісс Парентералз Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Юніт II, Плот 402, 412-414 Керала Індастріал Істейт, ГІДС, Ніар Бавла, Ахмедабад, Гуджарат, 382220, Індія.