

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Туліксон

(Tulixone)

Склад:

діючі речовини: цефтріаксон, сульбактам;

1 флакон містить цефтріаксону натрію еквівалентно цефтріаксону 1 г та сульбактаму натрію еквівалентно сульбактаму 500 мг.

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

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування, інші b-лактамі антибіотики. Цефтріаксон, комбінації. Код АТХ J01D.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Туліксон – це комбінація цефтріаксону та сульбактаму натрію.

Цефтріаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією. Бактерицидна активність цефтріаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтріаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтріаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості b-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориनाз) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтріаксон активний відносно таких мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. «Показання»): грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний, групи В), більшість інших видів β-гемолітичних стрептококів, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примітка. Сстійкі до метициліну *Staphylococcus spp.* резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтріаксону. Також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Listeria monocytogenes* проявляють стійкість до цефтріаксону;

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A.baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (у тому числі *C.amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (інші)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалися *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (інші)*, *Providentia rettgeri**, *Providentia spp.* (інші), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоїдні), *Serratia marcescens**, *Serratia spp.* (інші)*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (інші).

* Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтріаксону головним чином унаслідок утворення β -лактамаз, що кодуються хромосомами.

** Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтріаксону внаслідок утворення низки плазмідно-опосередкованих β -лактамаз.

Примітка. Багато зі штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків, як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорини першого та другого покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтріаксону, за винятком клінічних штамів *P.aeruginosa*, стійких до цефтріаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтріаксону *in vitro* і в дослідях на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтріаксон ефективний для лікування первинного і вторинного сифілісу;

Анаероби: *Bacteroides spp.* (чутливі до жовчі)*, *Clostridium spp.* (крім *C.difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (інші), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалися *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

* Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтріаксону внаслідок утворення β -лактамаз.

Примітка. Багато зі штамів *Bacteroides spp.*, які продукують β -лактамази (зокрема, *B.fragilis*), стійкі до цефтріаксону. Стійкий *Clostridium difficile*.

Сульбактам натрію є похідним основного пеніцилінового ядра. Він є необоротним інгібітором бета-лактамази та застосовується тільки парентерально. За хімічною структурою це сульфат натрію пеніцилінату. Містить 92 мг натрію (4 мЕкв) на 1 г. Сульбактам – дуже легко розчинний у воді кристалічний порошок майже білого кольору. Молекулярна маса становить 255,22.

Сульбактам не має вираженої антибактеріальної активності, за винятком активності проти *Neisseriaceae* та *Acinetobacter*. Однак біохімічні дослідження на безклітинних бактеріальних системах показали, що сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Потенціал сульбактаму щодо запобігання деструкції пеніцилінів та цефалоспоринів резистентними мікроорганізмами підтверджений дослідженнями резистентних штамів на цілих мікроорганізмах, у яких сульбактам продемонстрував виражений синергізм із пеніцилінами та цефалоспоринами. Оскільки сульбактам також зв'язується з деякими

пеніцилінзв'язуючими білками, чутливі штами стають вразливішими до дії Туліксону, ніж до дії одного цефоперазону.

Фармакокінетика.

Не досліджували.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ø Інфекції нижніх відділів дихальних шляхів;
- Ø гострий бактеріальний отит середнього вуха;
- Ø інфекції м'яких тканин, шкіри;
- Ø інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- Ø інфекції кісток, суглобів;
- Ø септицемія;
- Ø інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і травного тракту);
- Ø менінгіт;
- Ø гонорея;
- Ø профілактика інфекцій у хірургії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефтріаксону 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); ниркова та/або печінкова недостатність; захворювання травного тракту в анамнезі, особливо неспецифічний виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із застосуванням антибактеріальних препаратів.

Цефтріаксон протипоказаний:

недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тижень з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік вік після народження)*;

доношеним новонародженим (віком ≤ 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 кальційвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

* У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтріаксон 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 цефтріаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовувати у якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтріаксону у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону також може відбуватися при змішуванні цефтріаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтріаксон не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з кальційвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтріаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною.

Описана невелика кількість летальних випадків у результаті утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону у легенях та нирках новонароджених. У деяких випадках венозні доступи та час введення цефтріаксону та кальційвмісних розчинів були різні.

У дослідженнях *in vitro* з використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Цефтріаксон у концентрації до 1 мМ (надлишкові концентрації досягались *in vivo* після внутрішньовенного вливання протягом 30 хв 2 г цефтріаксону) застосовували у комбінації з кальцієм у концентрації до 12 мМ (48 мг/дл). Відновлення цефтріаксону з плазми крові зменшувалося при концентрації кальцію 6 мМ (24 мг/дл) чи вище у плазмі крові дорослих або 4 мМ (16 мг/дл) чи вище у плазмі крові новонароджених. Це може відображати утворення

преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону.

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 цефтріаксоном (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Цефтріаксон не можна змішувати з амсакрином, ванкоміцином, флюконазолом і аміноглікозидами.

При одночасному застосуванні високих доз цефтріаксону і таких сильнодіючих діуретиків як фуросемід порушень функції нирок не спостерігалось.

Після вживання алкоголю одразу після прийому цефтріаксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

Цефтріаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла спричинити непереносимість етанолу, а також кровотечі, властиві деяким іншим цефалоспоринам.

У дослідженні *in vitro* при застосуванні хлорамфеніколу у комбінації з цефтріаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

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

У пацієнтів, які застосовують цефтріаксон, можливі хибно позитивні результати тесту Кумбса.

Цефтріаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибно позитивні результати аналізу на галактоземію.

Подібним чином, при визначенні глюкози у сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибно позитивними. З цієї причини у період застосування цефтріаксону слід визначати рівень глюкози у сечі за допомогою ферментних методів.

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів.

Цефтріаксон 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.

Пробенецид не впливає на виведення цефтріаксону.

Алкоголь. При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після лікування цефоперазоном відзначали такі реакції як почервоніння обличчя, підвищену пітливість,

головний біль, тахікардію. Аналогічні реакції спостерігались і при застосуванні інших цефалоспоринів. Пацієнтам слід бути обережними при вживанні алкогольних напоїв під час лікування Туліксоном. При використанні штучного харчування (перорального або парентального) розчини, що містять етанол, застосовувати не слід.

Особливості застосування.

Ні в якому разі не можна застосовувати Туліксон з кальційвмісними розчинами (розчин Рінгера тощо). Кальційвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтріаксону.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, що містять цефтріаксон, при застосуванні Туліксону повідомляли про випадки анафілактичних реакцій (включаючи анафілактичний шок) з летальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок.

Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтріаксону, інших цефалоспоринів або інших типів бета-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтріаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших бета-лактамних препаратів.

При виникненні алергічних реакцій препарат слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування.

Імовірність анафілактичних реакцій підвищується у хворих на анафілаксію в анамнезі та у тих, хто страждає на реакції гіперчутливості до різних алергенів, з обережністю застосовувати пацієнтам зі схильністю до алергічних діатезів.

Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла/токсичний епідермальний некроліз); однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

На тлі застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і цефтріаксону та сульбактаму, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, від легкого ступеня 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, що сприяють розвитку 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 2 місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

При підозрі чи підтвердженні діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, необхідно відмінити

антибіотикотерапію, яка не впливає на Clostridium difficile.

Важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтріаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обмірковувати припинення терапії цефтріаксоном та застосування відповідних засобів проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *Clostridium difficile* та хірургічне обстеження.

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

Жовчокам'яна хвороба.

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

Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала при застосуванні цефтріаксону у дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтріаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону супроводжувалося симптоматикою. 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 разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, спираючись на результати оцінки користі-ризiku конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Жовчний стаз.

У хворих, яким вводили цефтріаксон, описані поодинокі випадки панкреатиту, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад лікування в анамнезі, розвитку холестазу та утворення біліарного сладжу, такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба та повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що ініціюючим або додатковим фактором розвитку цього порушення може бути утворення у жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування цефтріаксону/сульбактаму. При цьому не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією Туліксону в жовчовивідних шляхах.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалась у пацієнтів, які отримували цефалоспорины, у тому числі цефтріаксон. Повідомляли про випадки тяжкої гемолітичної анемії, у тому числі летальні, у дорослих та дітей. При розвитку анемії під час застосування цефтріаксону необхідно виключити анемію, спричинену цефтріаксоном, та відмінити препарат до встановлення етіології анемії.

Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

Цефтріаксон не можна змішувати чи призначати одночасно з кальційвмісними розчинами, навіть при введенні препаратів через різні інфузійні системи. Описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках новонароджених та недоношених дітей, що спричинило летальні наслідки при одночасному введенні цефтріаксону та препаратів кальцію. Також повідомляли про випадки виникнення внутрішньосудинних преципітатів у пацієнтів інших вікових груп після одночасного застосування цефтріаксону з внутрішньовенними кальційвмісними розчинами. У зв'язку з цим не можна застосовувати кальційвмісні розчини для внутрішньовенного введення новонародженим та пацієнтам інших вікових груп щонайменше протягом 48 годин після введення останньої дози Туліксона (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Цефтріаксон, що входить до складу препарату, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові. У зв'язку з цим застосування цефтріаксону протипоказано недоношеним та доношеним новонародженим з гіпербілірубінемією, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Тяжка ниркова та печінкова недостатність.

У випадку тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У хворих із порушеною функцією нирок, за умови нормальної функції печінки, дозу цефтріаксону/сульбактаму зменшувати не потрібно. При недостатності нирок (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв) необхідно, щоб добова доза цефтріаксону не перевищувала 2 г.

У хворих із порушеною функцією печінки, за умови збереження функції нирок, дозу цефтріаксону/сульбактаму зменшувати немає необхідності.

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

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

У поодиноких випадках при лікуванні Туліксоном у хворих можуть відмічатися хибнопозитивні результати Кумбса. Так як і інші антибіотики, Туліксон може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при

визначені глюкози у сечі, тому під час лікування Туліксоном глюкозурію, у разі необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

Хворим, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату після проведення цієї процедури змінювати немає необхідності, проте потрібно контролювати концентрацію препарату в сироватці крові, оскільки швидкість виведення у цих хворих може бути скорочена.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування цефтріаксону вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток. У період вагітності, зокрема у I триместрі, цефтріаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

Не слід призначати Туліксон напередодні пологів у III триместрі вагітності у зв'язку з підвищенням ризику білірубінової енцефалопатії.

Годування груддю.

Цефтріаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні препарату у терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибкової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibilізації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтріаксону з урахуванням користі від грудного годування для дитини та користі від терапії для жінки.

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.

Немає даних щодо впливу цефтріаксону на швидкість реакції, але у разі виникнення запаморочення слід уникати керування транспортними засобами або роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

При призначенні Туліксону необхідно дотримуватися офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та зокрема рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Розчини готувати безпосередньо перед застосуванням. Після додавання розчинника

потрібно візуально оцінити повноту розчинення. Туліксон можна застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Дорослі і діти віком від 12 років: зазвичай призначати 1-2 г (у перерахуванні на цефтріаксон) Туліксону 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до препарату, добову дозу можна збільшувати до 4 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Діти

Новонароджені, немовлята і діти віком до 12 років

Новонароджені (до 2 тижнів): 20-50 мг/кг маси тіла (розрахунок за цефтріаксоном) 1 раз на добу. Зважаючи на недорозвиненість ферментної системи, добова доза не повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла. Дози препарату для доношених і недоношених дітей не відрізняються.

Туліксон протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів при необхідності (або 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 цефтріаксону.

Новонароджені та діти віком від 15 днів до 12 років: 20-80 мг/кг маси тіла (розрахунок за цефтріаксоном) 1 раз на добу.

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

Загальна добова доза для дітей не має перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг (розрахунок за цефтріаксоном) або вище слід вводити шляхом інфузії повільно протягом 30-60 хвилин.

Хворі літнього віку

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як прийнято при терапії антибіотиками, хворим слід продовжувати приймати Туліксон ще протягом як мінімум 48-72 годин після того, як температура нормалізується та аналізи покажуть відсутність збудників.

Комбінована терапія

Дослідження показали, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між Туліксоном 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 цефтріаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

Дозування в особливих випадках

Менінгіт

При бактеріальному менінгіті у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинати з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г за цефтріаксоном) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно зменшити. Найкращих результатів досягали при такій тривалості лікування:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів
Чутливі <i>Enterobacteriaceae</i>	10-14 днів

Гонорея (у перерахуванні на цефтріаксон).

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

Профілактика інфекцій у хірургії

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

Ниркова та печінкова недостатність

Хворим із порушеннями функції нирок немає необхідності знижувати дозу, якщо функція печінки залишається у нормі.

Хворим із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу, якщо функція нирок залишається у нормі. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не повинна перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон). У хворих із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу, якщо функція нирок залишається у нормі. При одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтріаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності.

Хворим, які перебувають на гемодіалізі, немає потреби додатково вводити препарат після діалізу. Слід однак контролювати концентрацію цефтріаксону в сироватці крові стосовно можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза Туліксону для хворих, які перебувають на гемодіалізі, не повинна перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Приготування розчинів

Готувати розчини 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 1,5 г препарату розчиняти у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію робити глибоко у сідничний м'яз. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю (у перерахуванні на цефтріаксон).

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно.

Внутрішньовенна ін'єкція

Для внутрішньовенної ін'єкції розчиняти вміст одного флакона Туліксону у 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (2-4 хв).

Внутрішньовенне вливання

Внутрішньовенне вливання повинно тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчиняти 3 г Туліксону у 40 мл одного з нижчезазначених 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 % гідроксіетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять Туліксон, 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 Туліксону у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону також може відбуватися при змішуванні Туліксону з розчинами, що містять кальцій, в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Туліксон не можна вводити внутрішньовенно одночасно з розчинами, що містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад парентеральне харчування (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосовувати дітям (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Туліксон протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів у разі необхідності (або 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 цефтріаксону (див. «Спосіб застосування та дози»).

У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтріаксону та препаратів кальцію. У деяких із цих випадків застосовували ті ж самі інфузійні системи для

внутрішньовенного введення Туліксону та розчинів, які містять кальцій, і в деяких інфузійних системах для внутрішньовенного введення спостерігалось виникнення преципітатів.

Передозування.

Симптоми: існує обмежена інформація про випадки передозування препарату у людей.

При передозуванні може спостерігатися нудота, блювання, діарея. Високі концентрації β -лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричиняти неврологічні реакції, зокрема судоми.

Лікування: надлишкові концентрації цефтріаксону у плазмі крові не можна зменшити за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. Специфічного антидоту немає. Для лікування випадків передозування рекомендується симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, нейтропенія (пов'язана з тривалим застосуванням, оборотна), лейкопенія, лейкоцитоз, лімфопенія, гранулоцитопенія, анемія, включаючи гемолітичну анемію, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, базофілія, збільшення/зменшення протромбінового часу, розлади коагуляції, гіпопротромбінемія, агранулоцитоз (менше 500 мм^3), переважно після застосування загальної дози від 20 г. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

З боку шлунково-кишкового тракту: рідкі випорожнення, діарея, нудота, блювання, метеоризм, стоматит, порушення смаку, глосит; панкреатит, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкова кровотеча. Не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією цефтріаксону у жовчовивідних шляхах; повідомляли про псевдомембранозний ентероколіт.

З боку гепатобіліарної системи: псевдохолелітіаз жовчного міхура, преципітати кальцієвої солі цефтріаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, оборотний холелітіаз у дітей, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, ядерна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: шкірні висипання; алергічний дерматит; свербіж; кропив'янка; набряки, включаючи ангіоневротичний набряк; гострий генералізований екзантематозний пустульоз, екзантема; ексудативна багатоформна еритема; синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

З боку нирок та сечовидільної системи: підвищення концентрації сечовини та креатиніну в крові, олігурія, гематурія, глюкозурія; циліндрурія, інтерстиціальний нефрит.

Неврологічні розлади: головний біль, запаморочення, тремор, судоми.

Кардіальні розлади: підвищення або зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття.

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: пропасниця, озноб, сироваткова хвороба, набряки, носові кровотечі, слабкість.

Місцеві реакції: при внутрішньовенному введенні – флебіти, болючість, ущільнення по ходу вени; при внутрішньом'язовому введенні – болючість у місці введення. Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Підвищення рівня креатиніну у крові. У поодиноких випадках при лікуванні препаратом у хворих можуть відзначатися хибно позитивні результати тесту Кумбса. Як і інші антибіотики, препарат може спричиняти хибно позитивний результат проби на галактоземію. Хибно позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування цефтріаксону/сульбактаму глюкозурію при необхідності слід визначати лише ферментним методом.

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

Преципітати кальцієвої солі цефтріаксону.

Рідкісні випадки тяжких небажаних реакцій, іноді з летальними наслідками, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтріаксон та препарати кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтріаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком їх малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтріаксону (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 (≥ 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 цефтріаксоном.

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону 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 цефтріаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Туліксон не можна змішувати з кальційвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера або розчин Гартмана.

Цефтріаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами.

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

Упаковка.

Порошок по 1,5 г у скляних флаконах місткістю 20 мл, закупорених пробками та обжатих алюмінієвими ковпачками з пластиковими кришками типу «фліп-оп». По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Зейсс Фармас'ютікелс Пвт. Лтд.;

Свісс Парентералз Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Дільниця № 72, ЕППП, фаза-1, Джармаджри, Бадді, Район-Солан, Хімачал Прадеш, Індія.;

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