ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФТРИАКСОН-ДАРНИЦЯ

(CEFTRIAXONE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону натрієвої солі у перерахуванні на цефтриаксон 0,5 г або 1 г.

допоміжні речовини: відсутні.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші b-лактамні антибіотики. Цефалоспорини III покоління . Цефтриаксон.

Код АТХ J01D D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

Мікробіологія. Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтриаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості b-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориназ) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон активний відносно таких мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»):

*Грампозитивні аероби. Staphylococcus aureus (*метициліночутливий), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний, групи В), β-гемолітичні стрептококи (групи ні А, ні В), *Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae.* Стійкі до метициліну *Staphylococcus spp.,* резистентні до

цефалоспоринів, у тому числі до цефтриаксону. Також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Listeria monocytogenes* проявляють стійкість до цефтриаксону.

Грамнегативні аероби. *Acinetobacter lwoffi*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumanii*)*, *Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (в 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 gonorrhoeae, 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 цефтриаксону головним чином унаслідок утворення β-лактамаз, що кодуються хромосомами.

** Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону унаслідок утворення низки плазмідо-опосередкованих β-лактамаз.

Примітка. Багато зі штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорини I та II покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* і у дослідах на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного і вторинного сифілісу. За винятком клінічні штами *P. aeruginosa,* стійкі до цефтриаксону.

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

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

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

Чутливість до цефтриаксону можна визначати методом дисків або методом серійних розведень на агарі або бульйоні, використовуючи стандартну методику, подібну до тієї, яку рекомендує Національний комітет клінічних лабораторних стандартів (НККЛС). Для цефтриаксону НККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

Таблиця 1.

	Чутливі	Помірно чутливі	Стійкі
Метод розведень Інгібуюча концентрація, мг/л	≤ 8	16-32	≥ 64

Метод дисків (диск з 30 мкг цефтриаксону) Діаметр зони затримки росту, мм	≥ 21	20-14	≤ 13

Для визначення чутливості мікроорганізмів слід використовувати диски з цефтриаксоном, оскільки у дослідженнях *in vitro* показано, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, стійких при використанні дисків, призначених для всієї групи цефалоспоринів.

Замість стандартів НККЛС для визначення чутливості мікроорганізмів можна використовувати й інші добре стандартизовані нормативи, наприклад DIN та ICS, що дозволяють адекватно оцінити рівень чутливості.

Фармакокінетика.

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

Всмоктування. Максимальна концентрація у плазмі крові після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г лікарського засобу становить 81 мг/л та досягається за 2-3 години після введення. Одноразові внутрішньовенні інфузії 1 г та 2 г лікарського засобу призводять через 30 хвилин до концентрацій 168,1 ± 28,2 та 256,9 ± 16,8 мг/л відповідно. Площа під кривою концентрації у плазмі крові після внутрішньовенного введення дорівнює такій після внутрішньом'язового введення. Це означає, що біодоступність цефтриаксону після внутрішньом'язового введення становить 100 %.

Розподіл. Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7-12 л. Після введення у дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більш ніж 24 години його концентрації набагато перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для більшості збудників інфекцій більш ніж у 60 тканинах та рідинах (у тому числі легенях, серці, жовчовивідних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати).

Після внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

Зв'язування з білками. Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації, наприклад, знижуючись з 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л до 85 % при концентрації 300 мг/л. Завдяки нижчій концентрації альбуміну у тканинній рідині частка вільного цефтриаксону у ній вища, ніж у плазмі крові.

Проникнення в окремі тканини. Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки у *дітей*, у т.ч. *новонароджених.* Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтриаксону у дозі 50-100 мг/кг маси тіла (новонародженим та немовлятам відповідно) концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону у цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – 4 %. У *дорослих* хворих на менінгіт після введення дози 50 мг/кг маси тіла через 2-24 години досягаються такі концентрації

цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які у багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

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

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

Виведення. Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону становить 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс становить 5-12 мл/хв. 50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками і 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках. У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70 % дози. У дітей перших 8 днів життя, а також у пацієнтів віком від 75 років період напіввиведення у середньому є в 2-3 рази більшим, ніж у дорослих молодого віку.

У хворих із *нирковою або печінковою недостатністю* фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення. Якщо порушена лише функція нирок, збільшується виведення з жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цефтриаксон-Дарниця застосовувати для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

· інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла і носа;

· інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту);

· інфекції нирок і 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 (стадії II та III).

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

При призначенні лікарського засобу необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та, зокрема, рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Протипоказання.

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

Цефтриаксон протипоказаний:

Недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік вік після народження). У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтриаксон може витісняти білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до можливого ризику розвитку білірубінової енцефалопатії у таких пацієнтів.

Доношеним новонародженим (віком ≤ 28 днів):

· із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубіну, імовірно, порушене.

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

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовувати в якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). 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.

Розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, не слід використовувати для відновлення лікарського засобу у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону також можуть утворюватися при змішуванні цефтриаксону із кальційвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно з розчинами для внутрішньовенного введення, що 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, цефтриаксон та кальційвмісні 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 (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Аміноглікозиди. 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.

Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин)*:* підвищення можливості кровотечі.

Сумісне застосування лікарського засобу із *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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Петльові діуретики та *нефротоксичні лікарські засоби* − підвищується ризик нефротоксичності. Порушень функції нирок не спостерігалося після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Бактеріостатичні антибіотики (хлорамфенікол, тетрацикліни): знижують бактерицидний ефект цефтриаксону. У дослідженні *in vitro* при застосуванні хлорамфеніколу у комбінації із цефтриаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

Гормональні контрацептиви: знижується ефективність гормональних контрацептивів, тому рекомендується використовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після його завершення.

Інші b*-лактамні антибіотики:* можливість розвитку перехресних алергічних реакцій.

Після застосування *етанолу* одразу після прийому цефтриаксону не спостерігалося ефектів, схожих на дію дисульфіраму.

Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла привести до непереносимості *етанолу* або кровотечі, що властиво деяким іншим цефалоспоринам.

Пробенецид: не впливає на канальцеву секрецію цефтриаксону (на відміну від інших цефалоспоринів).

Як і інші антибіотики, цефтриаксон може знижувати терапевтичний ефект *вакцини проти тифу*, проте такий ефект розповсюджується лише на *ослаблений штам Ту21*.

Розчин Цефтриаксону-Дарниця не слід змішувати або вводити одночасно з іншими антимікробними лікарськими засобами у зв'язку з фармацевтичною несумісністю.

Цефтриаксон несумісний і його не можна змішувати з *амзакрином*, *ванкоміцином*, *флуконазолом* та *аміноглікозидами*.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні всіх b-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку тяжких реакцій гіперчутливості застосування цефтриаксону слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтриаксону, де інших цефалоспоринів або інших типів b-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших b-лактамних лікарських засобів.

Під час застосування цефтриаксону зареєстровані випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса — Джонсона, або синдром Лаєлла / токсичний епідермальний некроліз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), які можуть бути летальними), однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакція Яриша — Герксгеймера.

У пацієнтів з інфекціями, спричиненими спірохетами, може виникати реакція Яриша — Герксгеймера одразу після початку лікування цефтриаксоном. Реакція Яриша — Герксгеймера, як правило, є самообмежувальним станом або її можна усунути за допомогою симптоматичної терапії. При виникненні цієї реакції лікування цефтриаксоном можна не припиняти.

Взаємодія із лікарськими засобами, що містять кальцій.

У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальними наслідками. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно із наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні лікарські засоби. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно із пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку лікарський засіб не можна змішувати або вводити одночасно із будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні лікарських засобів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення лікарських засобів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальційвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), медичні працівники можуть призначити альтернативні антибактеріальні засоби, застосування яких не пов’язане із подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтриаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтриаксон можна вводити одночасно, хоча і через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Також введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтриаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

Діти.

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 витісняти білірубін зі зв’язку з альбуміном сироватки крові.

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

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, у тому числі з летальними наслідками, були зареєстровані у період лікування цефтриаксоном як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспорину, та припинити застосування цефтриаксону до встановлення етіології захворювання.

Довготривале лікування.

При довготривалому лікуванні слід регулярно проводити розгорнутий аналіз крові.

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

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на тлі застосування майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до загрозливої для життя. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обміркувати припинення терапії цефтриасконом та застосування відповідних засобів проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можуть виникати суперінфекції, спричинені нечутливими до лікарського засобу мікроорганізмами (ентерококи і штами *Candida*).

Цефтриаксон потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам із кишково-шлунковими захворюваннями в анамнезі, зокрема колітом.

Тяжка ниркова та печінкова недостатність.

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

Вплив на результати серологічних досліджень.

При застосуванні цефтриаксону тест Кумбса може давати хибно-позитивні результати. Також лікарський засіб може спричиняти хибно-позитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

При визначенні глюкози у сечі неферментними методами можуть бути отримані хибно-позитивні результати. Протягом застосування цефтриаксону рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Натрій.

Кожен грам лікарського засобу містить 3,6 ммоль натрію. Це слід взяти до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію.

Спектр антибактеріальної активності.

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування в якості монотерапії при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У випадку полімікробних інфекцій, коли серед підозрюваних збудників є резистентні до цефтриаксону мікроорганізми, слід розглянути застосування додаткових антибіотиків.

Застосування лідокаїну.

Якщо в якості розчинника застосовувати розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом’язово. Перед введенням лікарського засобу слід обов’язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, зазначену у інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

Жовчокам’яна хвороба.

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

Жовчний стаз.

Випадки панкреатиту, можливо, спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику 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 цефтриаксону.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, спираючись на результати оцінки користі-ризику у кожному конкретному випадку.

Невикористаний лікарський засіб та/або відходи використаного лікарського засобу слід утилізувати згідно з вимогами нормативних документів по знищенню лікарських засобів.

Ризик енцефалопатії.

Повідомлялося про можливість виникнення енцефалопатії при застосуванні цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів похилого віку з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або розладами центральної нервової системи.

Якщо підозрювана енцефалопатія пов'язана із застосуванням цефтриаксону (наприклад, зниження рівня свідомості, зміни психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування цефтриаксону.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

Годування груддю.

Цефтриаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні лікарського засобу в терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибкової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсибілізації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або відмови від застосування цефтриаксону з урахуванням користі від грудного вигодовування 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.

Відповідні дослідження не проводили. У зв’язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій як запаморочення цефтриаксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти віком від 12 років: призначати 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, немовлята та діти віком до 12 років.

Нижче наводяться рекомендовані дози для застосування 1 раз на добу.

Новонароджені до 2 тижнів: 20-50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, добова доза не має перевищувати 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози лікарського засобу для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Цефтриаксон протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі постійні внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв’язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

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

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку, коригування дози не потрібно.

Тривалість лікування.

Тривалість терапії залежить від показання та перебігу захворювання.

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 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 немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування

розпочинати 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 зменшити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

Таблиця 2.

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 штамами, що утворюють та не утворюють пеніциліназу) рекомендується призначати разову дозу 250 мг внутрішньом'язово.

Профілактика інфекцій у хірургії.

Для профілактики післяопераційних інфекцій при контамінованих або потенційно контамінованих хірургічних втручаннях рекомендовано – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1-2 г цефтриаксону за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне введення цефтриаксону та одного з 5-нітроімідазолів, наприклад, орнідазолу.

Порушення функцій нирок та печінки.

У хворих із порушеннями функцій нирок немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не має перевищувати 2 г.

Хворим, які знаходяться на *діалізі*, немає потреби в додатковому введенні лікарського засобу після діалізу. Слід однак контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза лікарського засобу в хворих, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 2 г.

У хворих із *порушеннями функцій печінки* немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція *нирок* залишається нормальною.

При *одночасному тяжкому порушенні функцій нирок та печінки* слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози лікарського засобу у разі необхідності, оскільки рівень виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

Приготування розчинів.

Відновлені розчини слід використати одразу після приготування.

Внутрішньом'язова ін'єкція.

Для внутрішньом'язової ін'єкції 0,5 г розчиняють у 2 мл стерильної води для ін'єкцій, а 1 г розчиняти у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію робити у центр великого м'яза. Слід вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Якщо лідокаїн застосовувати в якості розчинника, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (дивись розділ «Протипоказання»). Для детальної інформації рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Застосування лідокаїну передбачає попереднє проведення проби для визначення індивідуальної чутливості до цього лікарського засобу.

Внутрішньовенна ін'єкція.

Для внутрішньовенної ін'єкції слід розчинити 0,5 г цефтриаксону в 5 мл стерильної води для ін'єкцій, а 1 г цефтриаксону в 10 мл води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (2-4 хвилини).

Внутрішньовенне вливання.

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчинити 2 г лікарського засобу 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, 6 % декстран у 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.

Однак 2 г цефтриаксону та 1 г орнідазолу фізично та хімічно сумісні у 250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду або розчину глюкози.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксону у флаконах чи 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 цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Лікарський засіб не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування. Однак, за винятком новонароджених, цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати дітям згідно з дозуванням, зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Симптоми: можлива нудота, блювота, діарея, пропасниця, лейкопенія, тромбоцитопенія, гостра гемолітична анемія, шкірні, шлунково-кишкові реакції та реакції печінки, задишка, ниркова недостатність, стоматит, анорексія, тимчасова втрата слуху, втрата орієнтації у просторі.

Лікування: проводити симптоматичну і підтримуючу терапію. Специфічного антидоту немає. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні.

Побічні реакції.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: можливі прояви гіперчутливості з боку органів дихання, у тому числі порушення дихання, набряки дихальних шляхів, бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: стоматит, глосит, неоформлений кал або діарея, нудота, блювання, панкреатит (можливо, спричинений обструкцією жовчних протоків). Такі побічні реакції, як правило, легкі і часто зникають протягом або після припинення лікування. Випадки псевдомембранозного коліту та діареї після застосування цефтриаксону здебільшого спричинені *Clostridium difficile.*

Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, хірургічне лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування.

При цьому не можна виключати роль преципітатів, що утворилися під дією цефтриаксону у жовчовивідних шляхах, у розвитку панкреатиту.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: збільшення кількості ферментів печінки у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), ядерна жовтяниця, гепатит та холестатичний гепатит, які зазвичай мають оборотний характер при припиненні прийому цефтриаксону (див. розділ «Особливості застосування»). Спостерігалася преципітація цефтриаксону кальцієвої солі у жовчному міхурі (найчастіше у пацієнтів, які отримували лікування дозами, що перевищують рекомендовану стандартну дозу), оборотний холелітіаз у дітей. У дітей у проспективних дослідженнях при внутрішньовенному застосуванні лікарського засобу спостерігалася різна частота утворення преципітату, у деяких дослідженнях – понад 30 %. Частота утворення преципітату менша при проведенні повільної інфузії (20-30 хвилин). Цей ефект, як правило, асимптоматичний, але у рідкісних випадках преципітація супроводжується такими клінічними симптомами як біль, нудота і блювання. У цих випадках рекомендоване симптоматичне лікування. Преципітація, як правило, є оборотною після припинення застосування цефтриаксону.

З боку нирок та сечовидільної системи: олігурія, глюкозурія, гематурія. Преципітат у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, яких лікували найвищими добовими дозами (80 мг/кг/добу і більше) або загальними дозами, що перевищують 10 г, а також з іншими

факторами ризику, такими як дегідратація або імобілізація. Утворення преципітату у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, є оборотним після припинення застосування цефтриаксону. У зв'язку з цим повідомлялося про анурію і порушення функції нирок.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми. Є повідомлення про випадки виникнення судом при застосуванні препарату дітям раннього віку. Рідко можливе виникнення енцефалопатії.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, анемія (включаючи гемолітичну анемію), пролонгація протромбінового часу, порушення коагуляції, агранулоцитоз. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, реакція Яриша — Герксгеймера.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні шкірні реакції, такі як гіперемія, висипання, у т. ч. макулопапульозні, кропив'янка, алергічний дерматит, свербіж, набряк. Мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, синдром Лаєлла / токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзематозний пустульоз, рідко можлива реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром).

Загальні розлади та реакції у місці введення: озноб, пірексія, підвищене потовиділення; може розвиватися гіперемія, висип, набряк, свербіж, флебіт і біль у місці ін'єкції після внутрішньовенного введення, що можна мінімізувати повільною ін'єкцією протягом принаймні 2-4 хвилин. Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну є болісною.

Інфекції: мікоз статевих шляхів, можлива суперінфекція різної локалізації, спричинена дріжджами, грибками або іншими резистентними мікроорганізмами.

Лабораторні показники: підвищення рівня креатиніну в крові, хибно-позитивний тест Кумбса. Як і інші антибіотики, цефтриаксон може спричиняти хибно-позитивний результат проби на галактоземію. Хибно-позитивні результати можуть бути отримані і при визначені глюкози в сечі, тому під час лікування Цефтриаксоном-Дарниця глюкозурію, у разі необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

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

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози лікарського засобу (наприклад ≥ 80 мг/кг/добу) або загальні дози понад 10 грамів, а також мали додаткові фактори ризику (наприклад, обмежене споживання рідини або постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості, або у хворих у стані зневоднення. Преципітати можуть супроводжуватися симптомами або бути асимптоматичними, можуть призводити до ниркової недостатності та анурії, і зникають після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ

«Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким лікарський засіб вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні лікарського засобу була різною – у деяких дослідженнях понад 30 %. При повільному введенні лікарського засобу (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 підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цефтриаксон-Дарниця не можна змішувати з кальційвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера або розчин Гартмана. Не слід також застосовувати кальційвмісні розчини протягом 48 годин після останнього введення препарату.

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом, лабеталолом та аміноглікозидами.

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

Упаковка.

По 0,5 г або 1 г порошку у флаконі; по 1, 5 або 40 флаконів в упаковці. По 1 флакону по 0,5 г порошку та 1 ампулі розчинника (Вода для ін'єкцій-Дарниця в ампулі по 5 мл) в упаковці. По 1 флакону по 1 г порошку та 1 ампулі розчинника (Вода для ін'єкцій-Дарниця в ампулі по 10 мл)

в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.