ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОНТАЗЕН – 1000

(ONTAZEN – 1000)

Склад:

діюча речовина: цефтриаксон;

1 флакон містить цефтриаксон натрію еквівалентно цефтриаксону 1000 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок від білого до жовтувато-оранжевого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамні антибіотики. Цефалоспорини III покоління. Цефтриаксон. Код АТХ J01D D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Цефтриаксон пригнічує синтез клітинної стінки бактерій після приєднання до пеніцилінзв’язуючих білків. У результаті припиняється біосинтез клітинної стінки (пептидоглікану), що у свою чергу призводить до лізису бактеріальної клітини і її загибелі.

Резистентність.

Бактеріальна резистентність до цефтриаксону може розвиватися внаслідок дії одного або декількох механізмів:

- гідролізу β-лактамазами, включаючи β-лактамази розширеного спектра, карбапенемази і ферменти Amp C, які можуть бути індуковані або стійко пригнічені у

деяких аеробних грамнегативних бактерій;

- зниженої афінності пеніцилінзв’язуючих білків до цефтриаксону;
- непроникності зовнішньої мембрани у грамнегативних бактерій;
- бактеріального ефлюксного насоса.

Граничні значення при визначенні чутливості.

Граничні значення для мінімальної інгібуючої концентрації, визначені Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST):

Патоген	Метод розведень (мінімальна інгібуюча концентрація, мг/л)	
	Чутливий	Резистентний
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (групи A, B, C і G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5[c.]	> 2
Streptococci групи *Viridans*	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 0,12[c.]	> 0,12
Moraxella catarrhalis	≤ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	≤ 0,12 [c.]	> 0,12
Не пов’язані з видом	≤ 1[d.]	> 2

a. Висновок про чутливість зроблено на основі чутливості до цефокситину.

b. Висновок про чутливість зроблено на основі чутливості до пеніциліну.

c. Рідко зустрічаються ізоляти з мінімальною інгібуючою концентрацією, що перевищує граничні значення чутливості. Якщо таке спостерігається, слід провести повторне тестування, а у разі підтвердження — відправити у референтну лабораторію.

d. Граничні значення стосуються добової внутрішньовенної дози 1 г × 1 і високої дози щонайменше 2 г × 1.

Загалом чутливі види.

Грампозитивні аероби.

Staphylococcus aureus (метициліночутливий)[£], коагулазонегативні стафілококи (метициліночутливі)[£], *Streptococcus pyogenes* (групи A), *Streptococcus agalactiae* (групи B), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococci* групи *Viridans.*

Грамнегативні аероби.

Borrelia burgdorferi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Providencia spp., Treponema pallidum.

Види, які можуть набувати резистентності.

Грампозитивні аероби.

Staphylococcus epidermidis , Staphylococcus haemolyticus , Staphylococcus hominis .
Грамнегативні аероби.

Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli[%], Klebsiella pneumoniae[%], Klebsiella oxytoca[%], Morganella morganii, Proteus vulgaris, Serratia marcescens.

Анаероби.

Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium perfringens.

Початково резистентні мікроорганізми.

Грампозитивні аероби.

Enterococcus spp., Listeria monocytogenes.

Грамнегативні аероби.

Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.

Анаероби.

Clostridium difficile.

Інші.

Chlamydia spp., Chlamydophila spp., Mycoplasma spp., Legionella spp., Ureaplasma urealyticum.

£ Усі метицилінорезистентні стафілококи резистентні до цефтриаксону.

Частота резистентності > 50 % щонайменше в одному регіоні.

[%] Штами, що продукують β-лактамазу розширеного спектра, завжди резистентні.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Внутрішньом'язове введення.

Після внутрішньом'язової ін'єкції середній піковий рівень цефтриаксону у плазмі крові становить приблизно половину від такого, що спостерігається після внутрішньовенного

введення еквівалентної дози. Максимальна концентрація у плазмі крові після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г лікарського засобу становить 81 мг/л та досягається через 2–3 години після введення. Площа під кривою «концентрація у плазмі крові — час» після внутрішньом'язового введення дорівнює такій після внутрішньовенного введення еквівалентної дози.

Внутрішньовенне введення.

Після внутрішньовенного болюсного введення цефтриаксону у дозі 500 мг і 1 г середній піковий рівень цефтриаксону у плазмі крові становить приблизно 120 і 200 мг/л відповідно. Після внутрішньовенних інфузій цефтриаксону у дозі 500 мг, 1 г і 2 г рівень цефтриаксону у плазмі крові становить приблизно 80, 150 і 250 мг/л відповідно.

Розподіл.

Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7–12 л. Концентрації, що набагато перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для більшості значущих збудників інфекцій, виявляються у тканинах, включаючи легені, серце, жовчовивідні шляхи, печінку, мигдалики, середнє вухо та слизову носа, кістки, а також спинномозкову, плевральну та синовіальну рідини, секрет простати. Збільшення середньої пікової концентрації у плазмі крові на 8–15 % (C_{max}) спостерігалося при повторному введенні; рівноважний стан досягався у більшості випадків протягом 48–72 годин залежно від шляху введення.

Проникнення в окремі тканини.

Цефтриаксон проникає в оболонки головного мозку. Пенетрація більш виражена при запаленні оболонок головного мозку. Середня пікова концентрація цефтриаксону у спинномозковій рідині у пацієнтів з бактеріальним менінгітом становить до 25 % від такої у плазмі крові порівняно з 2 % у пацієнтів без запалення оболонок головного мозку. Пікові концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині досягаються приблизно через 4–6 годин після внутрішньовенної ін'єкції. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр, і його присутність очікується у малих концентраціях у грудному молоці (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Зв'язування з білками.

Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л. Зв'язування є насичуваним, і ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації (до 85 % при концентрації у плазмі крові 300 мг/л).

Біотрансформація.

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

Виведення.

Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону (зв'язаного і незв'язаного) становить 10–22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 5–12 мл/хв. 50–60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками, у першу чергу шляхом гломерулярної фільтрації, 40–50 % — у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю.

У хворих з порушенням функцій нирок або печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення (менше ніж у 2 рази), навіть у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок.

Відносно помірне збільшення періоду напіввиведення при порушенні функції нирок пояснюється компенсаторним збільшенням позаниркового кліренсу у результаті зменшення зв'язування з білками і відповідним збільшенням позаниркового кліренсу загального цефтриаксону.

У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення цефтриаксону не збільшується у зв'язку з компенсаторним збільшенням ниркового кліренсу. Це відбувається також у результаті збільшення вільної фракції цефтриаксону у плазмі крові, що сприяє спостережуваному парадоксальному збільшенню загального кліренсу лікарського засобу зі збільшенням об'єму розподілу паралельно такому загального кліренсу.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів віком від 75 років середній період напіввиведення зазвичай у 2–3 рази вищий, ніж у дорослих молодого віку.

Діти.

Період напіввиведення цефтриаксону подовжений у новонароджених віком до 14 днів. Рівень вільного цефтриаксону може надалі зростати у результаті дії таких факторів, як зменшення клубочкової фільтрації і порушення зв'язування з білками крові. У дітей період напіввиведення менший, ніж у новонароджених або дорослих.

Плазмовий кліренс і об'єм розподілу загального цефтриаксону вищі у новонароджених, немовлят і дітей, ніж у дорослих.

Лінійність/нелінійність.

Фармакокінетика цефтриаксону є нелінійною, і всі основні фармакокінетичні параметри, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози, що базується на загальній концентрації лікарського засобу, зменшуючись меншою мірою, ніж пропорційно до дози. Нелінійність спостерігається у результаті насичення зв'язування з білками плазми крові і тому відзначається для загального цефтриаксону у плазмі крові, а для вільного (незв'язаного) — ні.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок.

Як і в інших β-лактамів, фармакокінетичний/фармакодинамічний індекс, який демонструє найкращу кореляцію з ефективністю *in vivo,* — це відсоток інтервалу дозування, при якому незв'язана концентрація залишається вище мінімальної інгібуючої концентрації цефтриаксону для окремих цільових видів (тобто % T > мінімальної інгібуючої концентрації).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб слід застосовувати для лікування нижчезазначених інфекцій у дорослих і дітей, у тому числі доношених новонароджених (від народження):

– бактеріальний менінгіт;

– позалікарняна пневмонія;

– госпітальна пневмонія;

– гострий середній отит;

– внутрішньочеревні інфекції;

– ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);

– інфекції кісток і суглобів;

– ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин;

– гонорея;

– сифіліс;

– бактеріальний ендокардит.

Лікарський засіб можна застосовувати для:

– лікування гострого ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень у дорослих;

– лікування дисемінованого бореліозу Лайма [раннього (II стадія) і пізнього (III стадія)] у дорослих і дітей, включаючи новонароджених віком від 15 днів;

– передопераційної профілактики інфекцій у місці хірургічного втручання;

– ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвилася гарячка з підозрою на бактеріальну інфекцію;

– лікування пацієнтів з бактеріємією, яка виникла у зв’язку з будь-якою з вищезазначених інфекцій або якщо є підозра на будь-яку із вищезазначених інфекцій. Лікарський засіб слід призначати разом з іншими антибактеріальними засобами у випадку, якщо можливий діапазон бактеріальних збудників не підпадає під його спектр дії (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефтриаксону або будь-якого іншого цефалоспорину. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого

іншого типу β-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів та карбапенемів).

Цефтриаксон протипоказаний недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень 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 білірубіну, ймовірно, 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 витісняти білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до виникнення 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 «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 кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, у тому числі з кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак усім пацієнтам, крім новонароджених, цефтриаксон та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* з використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що у новонароджених існує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Несумісність»).

Сумісне застосування лікарського засобу з пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антагоністу вітаміну К як під час, так і після терапії цефтриаксоном (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 із моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

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

Не було зареєстровано випадків взаємодії між цефтриаксоном і кальцієвмісними засобами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення і кальцієвмісними лікарськими засобами (для внутрішньовенного або перорального застосування).

У пацієнтів, які застосовують цефтриаксон, можливі хибнопозитивні результати тесту Кумбса.

Цефтриаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію.

Подібним чином, при визначенні глюкози у сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибнопозитивними. З цієї причини у період застосування цефтриаксону слід визначати рівень глюкози у сечі за допомогою ферментних методів. Порушень функції нирок не спостерігалося після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні всіх β-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, що може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку тяжких реакцій гіперчутливості застосування цефтриаксону слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування потрібно встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтриаксону, інших цефалоспоринів або інших типів β-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших β-лактамних засобів.

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

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 і кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно із наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, окрім новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні засоби. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно з пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку лікарський засіб не можна змішувати або вводити одночасно з будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні препаратів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів цефтриаксон і кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни чи ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальцієвмісних 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 парентерального харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ і 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», «Фармакокінетика» та «Несумісність»).

Діти.

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

Цефтриаксон 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, у тому числі цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в 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.

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 такої, що загрожує життю. 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 цефтриаксоном 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.

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 хибнопозитивні результати. Також цефтриаксон може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Спектр антибактеріальної активності.

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для монотерапії при певних типах 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 як розчинник використовується 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, наведену у інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

Жовчнокам’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 від 1 г/добу. 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. У разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування лікарського засобу, спираючись на результати оцінки користі/ризику в конкретному 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 лікарського засобу.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи 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 в конкретному випадку.

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.

Енцефалопатія.

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») 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.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Натрій. 1 г лікарського засобу містить 3,6 ммоль натрію. Це слід взяти до уваги, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим вмістом натрію.

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 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 сенсибілізації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтриаксону з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини і 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.

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.

Дозування

Доза лікарського засобу залежить від тяжкості, чутливості, локалізації і типу інфекції, а також від віку і функції печінки та нирок пацієнта.

Нижче наведені дози є загально рекомендованими для цих показань. В особливо тяжких випадках слід застосовувати найвищу дозу із рекомендованого діапазону.

Дорослі та діти віком від 12 років (≥ 50 кг).

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання
1–2 г	1 раз на добу	Позалікарняна пневмонія Гостре ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)
2 г	1 раз на добу	Госпітальна пневмонія Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин Інфекції кісток і суглобів

2–4 г	1 раз на добу	Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася гарячка і є підозра на бактеріальну інфекцію Бактеріальний ендокардит Бактеріальний менінгіт

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути питання про застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.

** У разі застосування доз, що перевищують 2 г на добу, слід розглянути питання про введення лікарського засобу двічі на добу (з 12-годинним інтервалом).

Показання у дорослих і дітей віком від 12 років (≥ 50 кг), які потребують особливих схем дозування:

Гострий середній отит.

Може бути застосована одноразова внутрішньом'язова доза 1–2 г лікарського засобу. Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан пацієнта тяжкий або попередня терапія була неефективною, цефтриаксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 1–2 г на добу протягом 3 днів.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання.

2 г одноразово перед операцією.

Гонорея.

Разова доза 500 мг внутрішньом'язово.

Сифіліс.

Загально рекомендованими дозами є 500 мг — 1 г 1 раз на добу зі збільшенням дози до 2 г 1 раз на добу при нейросифілісі протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Дисемінований бореліоз Лайма [ранній (II стадія) і пізній (III стадія)].

По 2 г 1 раз на добу протягом 14–21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Діти.

Новонароджені, немовлята та діти віком від 15 днів до 12 років (< 50 кг)

Дітям з масою тіла 50 кг або більше слід застосувати звичайні дози для дорослих.

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання

50–80 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит) Позалікарняна пневмонія Госпітальна пневмонія
50–100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин Інфекції кісток і суглобів Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася гарячка і є підозра на бактеріальну інфекцію
80–100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний менінгіт
100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути питання про застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.

** У разі застосування доз, що перевищують 2 г на добу, слід розглянути питання про введення лікарського засобу 2 рази на добу (з 12-годинним інтервалом).

Показання у новонароджених, немовлят та дітей віком від 15 днів до 12 років (< 50 кг), які потребують особливих схем дозування:

Гострий середній отит.

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом'язова ін'єкція лікарського засобу у дозі 50 мг/кг. Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан дитини тяжкий або попередня терапія була неефективною, цефтриаксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні у дозі 50 мг/кг на добу протягом 3 днів.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання.

50–80 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс.

Загально рекомендованими дозами є 75–100 мг/кг (максимально 4 г) 1 раз на добу протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на дуже обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Дисемінований бореліоз Лайма [ранній (II стадія) і пізній (III стадія)].

50–80 мг/кг 1 раз на добу протягом 14–21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Новонароджені віком 0–14 днів.

Цефтриаксон протипоказаний для застосування недоношеним новонародженим з постменструальним віком до 41 тижня (гестаційний вік календарний вік).

Доза цефтриаксону*	Частота введення	Показання
20–50 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит) Позалікарняна пневмонія Госпітальна пневмонія Інфекції кісток і суглобів Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася гарячка і є підозра на бактеріальну інфекцію
50 мг/кг	1 раз на добу	Бактеріальний менінгіт Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути питання про застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 50 мг/кг.

Показання у новонароджених віком 0–14 днів, які потребують особливих схем дозування:

Гострий середній отит.

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом’язова ін’єкція цефтриаксону у дозі 50 мг/кг.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання.

20–50 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс.

Загально рекомендованою дозою є 50 мг/кг 1 раз на добу протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на дуже обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Тривалість лікування.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Враховуючи загальні рекомендації щодо антибіотикотерапії, застосування цефтриаксону слід продовжувати протягом 48–72 годин після зникнення проявів гарячки або підтвердження досягнення ерадикації бактеріальної інфекції.

Пацієнти літнього віку.

За умови задовільної функції нирок і печінки корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Наявні дані свідчать про відсутність необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю, якщо функція нирок не порушена.

Немає даних досліджень щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів з порушеною нирковою функцією немає необхідності знижувати дозу цефтриаксону, якщо функція нирок не порушена. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза цефтриаксону не має перевищувати 2 г.

Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, немає потреби у додатковому введенні лікарського засобу після діалізу. Цефтриаксон не видаляється з організму шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності лікарського засобу.

Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки і нирки.

При одночасному тяжкому порушенні функцій нирок і печінки рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності лікарського засобу.

Спосіб введення.

Внутрішньом'язове введення.

Лікарський засіб можна вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Внутрішньом'язову ін'єкцію слід робити у центр відносно великого м'яза. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Якщо лідокаїн застосовувати як розчинник, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (див. розділ «Протипоказання»). За детальною інформацією рекомендується звертатися до інструкції для медичного застосування лідокаїну. Застосування лідокаїну передбачає попереднє проведення проби для визначення індивідуальної чутливості до цього лікарського засобу.

Внутрішньовенне введення.

Лікарський засіб можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю не менше 30 хвилин (шлях, якому віддається перевага) або шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції тривалістю більше 5 хвилин. Внутрішньовенне переривчасте введення слід здійснювати протягом 5 хвилин переважно у великі вени. Внутрішньовенні дози по 50 мг/кг або більше слід вводити шляхом інфузії немовлятам і дітям віком до 12 років. Новонародженим внутрішньовенні дози слід вводити протягом 60 хвилин з метою зменшення потенційного ризику білірубінової енцефалопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Питання про внутрішньом'язове введення слід розглядати, коли внутрішньовенний шлях введення неможливий або менш прийнятний для пацієнта. Дози, що перевищують 2 г, слід вводити внутрішньовенно. Цефтриаксон протипоказаний новонародженим (≤ 28 днів), якщо їм потрібне (або очікується, що буде потрібне) лікування кальцієвмісними внутрішньовенними розчинами, включаючи інфузійні розчини, які містять кальцій, такі як парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Протипоказання»).

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксону у флаконах або для подальшого розведення

відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Тому не можна змішувати або одночасно вводити цефтриаксон з розчинами, які містять кальцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Несумісність»).

З метою передопераційної профілактики інфекцій у місці хірургічного втручання цефтриаксон слід вводити за 30–90 хвилин до хірургічного втручання.

Розведення. З урахуванням необхідної дози слід визначити необхідну кількість флаконів. Для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення додати рекомендований об'єм розчину для розведення, вказаний у таблиці нижче, після чого добре струсити флакон до повного розчинення вмісту флакона.

Для внутрішньовенної інфузії додати 15 мл розчину для розведення та добре струсити до повного розчинення вмісту флакона.

Відібрати 15 мл отриманого розчину та додати до 25 мл рідини для розведення в інфузійному флаконі, щоб підготувати дозу пацієнта (доводячи до загального об'єму 40 мл, як вказано у нижченаведеній таблиці).

Розчин слід вводити внутрішньовенним шляхом, як описано в даному розділі.

	Порошок	Розчин для розведення	Кількість розчину	Об'єм заміщення
Внутрішньом'язова ін'єкція	1000 мг	1 % лідокаїн для ін'єкцій	3,5 мл	0,63 мл
Внутрішньовенна ін'єкція	1000 мг	Вода для ін'єкцій	10 мл	0,63 мл
Внутрішньовенна ін'єкція	2000 мг	Розчин глюкози 5 %, 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій. Розчин натрію хлориду для ін'єкцій (0,45 % натрію хлориду та 2,5 % глюкози) Декстран 6 % у розчині глюкози для ін'єкцій 5 % гідроксіетилкрохмаль 6–10 % інфузії**	40 мл	1,25 мл

* *Розчин цефтриаксону у лідокаїні не слід застосовувати внутрішньовенно.*

** *6 % інфузія: 30 г гідроксіетилкрохмалю, 4,5 г натрію хлориду, води для ін'єкцій до 500 мл. 10 % інфузія: 50 г гідроксіетилкрохмалю, 4,5 г натрію хлориду, води для ін'єкцій до 500 мл.*

У разі застосування інших рідин для розведення слід перевірити сумісність із цефтриаксоном. Отриманий розчин має бути прозорим, вільним від сторонніх включень.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми. При передозуванні може спостерігатися нудота, блювання, діарея.

Лікування. У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать надмірні концентрації лікарського засобу у плазмі крові. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Побічні реакції.

Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися при застосуванні цефтриаксону, є еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея, висип та підвищення рівня печінкових ферментів.

Частоту виникнення небажаних реакцій на цефтриаксон визначали за даними клінічних досліджень.

За частотою явища класифіковані таким чином:

дуже поширені (≥ 1/10);

поширені (≥ 1/100 < 1/10);

непоширені (≥ 1/1000 < 1/100);

рідко поширені (≥ 1/10000 < 1/1000);

частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: непоширені — грибкові інфекції статевих органів; рідко поширені — псевдомембранний коліт[b]; частота невідома[a] — суперінфекції[b].

З боку системи крові: поширені — еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія; непоширені — гранулоцитопенія, анемія, розлади коагуляції; частота невідома[a] — гемолітична анемія[b], агранулоцитоз.

З боку серця: частота невідома – синдром Коуніса.

З боку імунної системи: частота невідома[a] — анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості[b], реакція Яриша — Герксгеймера[b].

З боку нервової системи: непоширені — головний біль, запаморочення; рідко поширені — енцефалопатія, частота невідома[a] — судоми.

З боку органів слуху: частота невідома[a] — вертиго.

З боку дихальної системи: рідко поширені — бронхоспазм.

З боку травного тракту: поширені — діарея[b], рідкі випорожнення; непоширені — нудота, блювання; частота невідома[a] — панкреатит[b], стоматит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи: поширені — підвищення рівня печінкових ферментів; частота невідома[a] — преципітати у жовчному міхурі[b], ядерна жовтяниця, гепатит[c], холестатичний гепатит[b,c].

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені — висип; непоширені — свербіж; рідко поширені — кропив'янка; частота невідома[a] — синдром Стівенса — Джонсона[b], токсичний епідермальний некроліз[b], багатоформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)[b].

З боку сечовидільної системи: рідко поширені — гематурія, глюкозурія; частота невідома[a] — олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

Загальні розлади та реакції у місці введення: непоширені — флебіт, біль у місці ін'єкції, пропасниця; рідко поширені — набряк, озноб.

Дані лабораторних аналізів: непоширені — підвищення рівня креатиніну у крові; частота невідома[a] — хибнопозитивні результати тесту Кумбса[b], хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію[b], хибнопозитивні результати неферментних методів визначення глюкози[b].

[a] На основі постмаркетингових звітів. Оскільки інформація про ці реакції добровільно надходить від населення невизначеного розміру, неможливо достовірно оцінити їх частоту, у зв'язку з цим вона характеризується як невідома.

[b] Див. розділ «Особливості застосування».

[c] Зазвичай має оборотний характер при припиненні прийому цефтриаксону.

Інфекції та інвазії.

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

Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону.

Рідкісні випадки тяжких небажаних реакцій, іноді з летальними наслідками, 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 їхнього малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

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 цефтриаксон 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, вочевидь, 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.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовлений розчин зберігати не більше 6 годин при температурі не вище 25 °С і не більше 24 годин у холодильнику (2–8 °С).

Несумісність.

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами.

Не слід змішувати або додавати до інших препаратів, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози». Цефтриаксон не слід змішувати з кальцієвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера або розчин Гартмана, у зв’язку з тим, що можуть утворюватися преципітати. Цефтриаксон не слід змішувати або вводити одночасно з розчинами, які містять кальцій, включаючи розчини для парентерального харчування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Упаковка.

По 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сенс Лабораторіс Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

VI/51B, п/с № 2, Кожуванал, Пала, Коттаям – 686 573, Керала, Індія.