

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

лаваксон

(LavaxonE)

Склад:

діюча речовина: цефтриаксон;

1 флакон містить цефтриаксон натрію еквівалентно цефтриаксону 1,0 г або 2,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Цефтриаксон.

Код АТХ J01D D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

Механізм дії.

Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки. Цефтриаксон активний *in vitro* щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості бета-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориनाз) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон зазвичай активний щодо таких мікроорганізмів *in vitro* та при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»):

Грампозитивні аероби.

Staphylococcus aureus (метицилінчутливий), коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний, групи В), бета-гемолітичні стрептококи (групи ні А, ні В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примітка. 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 lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *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 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.* (група enteritidis), *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 бета-лактамаз, що кодуються хромосомами;

** деякі ізоляти *Klebsiella pneumoniae* стійкі до цефтриаксону унаслідок утворення низки плазмідно-опосередкованих бета-лактамаз.

Примітка. Багато штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорини I та II покоління, аміноглікозиди, чутливі до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* та в дослідях на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного та вторинного сифілісу. За деякими винятками 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*), *Peptostreptococci*.

* Деякі ізоляти *Bacteroides spp.* стійкі до цефтриаксону.

Примітка. Багато штамів *Bacteroides spp.*, які продукують бета-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:

	Чутливі	Помірно чутливі	Стійкі
<i>Метод розведень</i> Інгібуюча концентрація, мг/л	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Метод дисків</i> (диск із 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 щодо окремих штамів, які стійкі 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 дають можливість адекватно оцінити рівень чутливості.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Всі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату (вільний та зв'язаний з білками цефтриаксон), за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

Всмоктування.

Максимальна концентрація у плазмі крові після внутрішньом'язового введення 1 г препарату становить 81 мг/л та досягається за 2-3 години після введення. Одноразові внутрішньовенні інфузії 1 г та 2 г призводять через 30 хвилин до концентрацій $168,1 \pm 28,2$ та $256,9 \pm 16,8$ мг/л відповідно. Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) 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 внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає в інтерстиціальну рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

Після введення у дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більше 24 годин 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, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати).

Цефтриаксон зворотно 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 в

тканинній рідині частка вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові.

Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки у *дітей*, у т.ч. *новонароджених*. Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л при дозах 50-100 мг/кг. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону в цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – 4 %. Через 24 години після внутрішньовенного введення Лаваксону в дозі 50-100 мг/кг концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. У *дорослих*, хворих на менінгіт, після введення дози 50 мг/кг через 2-24 години досягаються такі концентрації цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр та в малих концентраціях проникає у грудне молоко (3-4 % від концентрації у плазмі крові матері через 4-6 годин).

Метаболізм.

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

Виведення.

Загальний плазмований кліренс цефтриаксону дорівнює 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 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 приблизно 8 годин.

Фармакокінетика в особливих популяціях.

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

У хворих із легкими та помірними порушеннями функції нирок та печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення з плазми крові. Якщо порушена лише функція нирок, збільшується виведення з жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лаваксон показаний для лікування нижчезазначених інфекцій у дорослих та дітей, включаючи 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.

Препарат можливо застосовувати для:

- лікування гострого ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень у дорослих;
- для лікування дисемінованого бореліозу Лайма (раннього (II стадія) і пізнього (III стадія)) у дорослих і дітей, включаючи новонароджених віком від 15 днів;
- передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання;
- для ведення пацієнтів із нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця з підозрою на бактеріальну інфекцію;
- для лікування пацієнтів з бактеріємією, яка виникла у зв'язку з будь-якою із вищезазначених інфекцій або якщо є підозра на будь-яку із вищезазначених інфекцій.

Препарат слід призначати разом з іншими антибактеріальними препаратами у випадку, якщо можливий діапазон бактеріальних збудників не підпадає під спектр його дії (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Протипоказання.

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

Цефтриаксон протипоказаний:

Недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень із урахуванням строку 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 кальційвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовують 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 препарату Лаваксон 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 з 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 «Протипоказання», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

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

Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні разом із цефалоспоринами. В 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 та кальційвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового

введення та кальційвмісними препаратами (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 в сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибнопозитивними. З цієї причини у період застосування цефтриаксону слід визначати рівень глюкози в сечі за допомогою ферментних методів.

Порушень функції нирок не спостерігалось після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.

Особливості застосування.

Реакції підвищеної чутливості.

Як і при застосуванні всіх бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій підвищеної чутливості, іноді з летальним наслідком (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 підвищеної чутливості застосування цефтриаксону слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції підвищеної чутливості до цефтриаксону, інших цефалоспоринів або інших типів бета-лактамних препаратів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої підвищеної чутливості до інших бета-лактамних препаратів.

Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєла/токсичний епідермальний некроліз і лікарські реакції з еозинofilією та системними проявами (DRESS-синдром)), які пов'язані з лікуванням цефтриаксоном та можуть бути загрозливими для життя або летальними, однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакція Яриша-Герксхаймера.

У деяких пацієнтів, які мають інфекцію, спричинену спірохетами, може виникати реакція Яриша-Герксхаймера одразу після початку терапії цефтриаксоном. Ця реакція зазвичай є самообмежувальним станом або може бути вилікувана за допомогою симптоматичного лікування. При виникненні цієї реакції застосування антибіотика можна не припиняти.

Взаємодія з лікарськими засобами, що містять кальцій.

У недоношених та доношених немовлят віком до 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальним наслідком. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно з наявними науковими даними, не

zareєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні препарати. 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 препарат 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 та кальційвмісні 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 кальційвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), медичні працівники можуть призначити альтернативні антибактеріальні засоби, застосування яких не пов'язане з 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 застосування Лаваксону 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 цефалоспорины, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові.

Лаваксон 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 цефалоспоринов, у тому числі Лаваксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі з летальним наслідком, були зареєстровані в період лікування Лаваксоном як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспоринової, 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 загрозової 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 обмірковувати 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 препарату мікроорганізмами.

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»).

Вплив на результати серологічних досліджень.

При застосуванні препарату Лаваксон тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також Лаваксон 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 Лаваксону рівень глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Натрій.

1 грам препарату Лаваксон містить 3,6 ммоль натрію. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію.

Спектр антибактеріальної активності.

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування як монотерапія 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 як розчинник застосовують розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену в 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 в дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону супроводжувалося симптоматикою. За 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.

Випадки панкреатиту, можливо спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували Лаваксон (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 препарату Лаваксон.

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, враховуючи результати оцінки користі-ризiku конкретного випадку.

Енцефалопатія

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні цефтріаксону (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 цефтріаксону (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування цефтріаксону.

Утилізація лікарського засобу.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або домашні відходи. Будь-який невикористаний лікарський засіб після закінчення лікування або терміну придатності слід повернути в оригінальній упаковці постачальнику (лікарю або фармацевту) для правильної утилізації.

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. Під час вагітності, зокрема у першому триместрі, цефтріаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

Період 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 цефтриаксону із врахуванням 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 проводилися. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій як запаморочення Лаваксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними 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 рекомендовані дози для певних 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 із 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 препарату 2 рази 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 цефтриаксону.

Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан пацієнта тяжкий, або попередня терапія була неефективною, Лаваксон 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

Рекомендована доза – 0,5-1 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

Діти віком від 15 днів до 12 років (<50 кг)

Дітям з масою тіла ≥ 50 кг слід застосовувати 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 препарату 2 рази на добу (з 12-годинним інтервалом).

Показання у 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 Лаваксону в дозі 50 мг/кг. Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан дитини тяжкий або попередня терапія була неефективною, Лаваксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 50 мг/кг на добу протягом 3 днів.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання

50–80 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

Рекомендована доза – 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 віком

до 41 тижня з урахуванням внутрішньоутробного розвитку (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 із 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 Лаваксону в дозі 50 мг/кг.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання

20–50 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

Рекомендована доза – 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 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 в тому випадку, якщо функція нирок не порушена.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Для пацієнтів із порушеннями ниркової функції немає необхідності знижувати дозу цефтриаксону в тому випадку, якщо функція нирок не порушена. Лише в разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза цефтриаксону не має перевищувати 2 г.

Якщо хворий знаходиться на діалізі, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Цефтриаксон не видаляється з організму шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності застосування лікарського засобу.

Пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки і нирок

При одночасному тяжкому порушенні функції нирок та печінки рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

Спосіб введення

Внутрішньом'язове введення

Цефтриаксон можна вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Внутрішньом'язову ін'єкцію слід робити у центр 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»). Рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Внутрішньовенне введення

Цефтриаксон 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 кальційвмісними 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.

Діти.

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

Передозування.

У разі передозування гемодіаліз або перитонеальний діаліз не зменшать надмірні концентрації препарату в плазмі крові. У разі передозування може спостерігатися нудота, блювання, діарея. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Побічні реакції.

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

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

За частотою явища класифіковані таким чином:

дуже поширені ($\geq 1/10$)

поширені ($\geq 1/100, < 1/10$)

непоширені ($\geq 1/1000, < 1/100$)

рідко поширені ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними; за даними постмаркетингових повідомлень; оскільки повідомлення про ці реакції були добровільними і розмір популяції невідомий, надійно оцінити частоту явищ неможливо, тому вони віднесені до категорії реакцій невідомої частоти).

Інфекції та інвазії: непоширені – грибкові інфекції статевих органів; рідко поширені – псевдомембранозний коліт; частота невідома – суперінфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: поширені – еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія; непоширені – гранулоцитопенія, анемія, розлади коагуляції; частота невідома – гемолітична анемія, агранулоцитоз.

З боку серця: частота невідома – синдром Коуніса.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, підвищена чутливість, реакція Яриша-Герксхаймера (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: непоширені – головний біль, запаморочення; рідко поширені – енцефалопатія; частота невідома – судоми.

З боку органів слуху і рівноваги: частота невідома – вертиго.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: рідко поширені – бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені – рідкі випорожнення, діарея; непоширені – нудота, блювання; частота невідома – панкреатит, стоматит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи: поширені – підвищення рівня печінкових ферментів; частота невідома – преципітати у жовчному міхурі, ядерна жовтяниця, гепатит¹, холестатичний гепатит^{1,2}

¹ Зазвичай має оборотний характер при припиненні прийому цефтриаксону.

² Див. розділ «Особливості застосування».

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висипання; непоширені – свербіж; рідко поширені – кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, лікарські реакції з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко поширені – гематурія, глюкозурія; частота невідома – олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

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

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

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 летальним наслідком, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтриаксон та препарати кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтриаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком їх малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду

напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (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 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. В таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Приготовлений розчин зберігати не більше 6 годин при кімнатній температурі і не більше 24 годин при температурі 2-8 °С.

Несумісність.

Згідно з літературними даними, цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом і аміноглікозидами.

Лаваксон не можна змішувати з певними кальційвмісними розчинниками, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана, у зв'язку з тим, що можуть утворюватися преципітати.

Розчини, що містять цефтриаксон, не слід змішувати або додавати до інших препаратів, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Цефтриаксон не слід змішувати або вводити одночасно з розчинами, які містять кальцій, включаючи розчини для парентерального харчування (див. розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

При призначенні лікування Лаваксоном у комбінації з іншим антибіотиком препарати вводяться через окремі шприци або в окремих розчинах для інфузій.

Упаковка.

По 1,0 г або 2,0 г препарату у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття.

По 1 флакону або 10 флаконів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Астрал стерітек Прайвіт Лімітед

astral steritech Private Limited

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

911, g.i.d.c., Макарпура, Вадодара, Гуджарат, 390 010, Індія

911, Gidc, Makarpura, Vadodara, Gujarat 390 010, India (IND)

Заявник.

М.Біотек Лтд

M.Biotech Ltd

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom