

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕМСЕФ®

(ЕМСЕРН®)

Склад:

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону 1000 мг у вигляді цефтриаксону натрію.

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.

Механізм дії

Цефтриаксон пригнічує синтез клітинної стінки бактерій після приєднання до пеніцилінзв'язуючих білків, у результаті чого припиняється біосинтез клітинної стінки (пептидоглікану), що в 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 грамотригативних бактерій.

- Зниженої афінності пеніцилінзв'язуючих білків до цефтриаксону.
- Непроникності зовнішньої мембрани у грамнегативних бактерій.
- Бактеріального ефлюксного насоса.

Граничні значення при визначенні чутливості

Таблиця 1

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

Патоген	Метод розведень (мінімальна інгібуюча концентрація, мг/л)	
	Чутливий	Резистентний
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a	a
<i>Streptococcus spp.</i> (групи A, B, C і G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
<i>Streptococci</i> групи <i>Viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 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 із 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)^f, коагулазонегативні стафілококи (метициліночутливі)^f, *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*.

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*.

[£] Всі 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 препарату становить 81 мг/л і досягається через 2-3 години після введення. Площа під кривою «концентрація – час» у плазмі крові після внутрішньом'язового введення дорівнює такій після внутрішньовенного введення еквівалентної дози.

Внутрішньовенне введення

Після внутрішньовенного болюсного введення цефтриаксону у дозах 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 дозах 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 значимих 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 % ($C_{\max}$) спостерігалось 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. Проникнення більш виражене при запаленні оболонок головного мозку. Середня пікова концентрація цефтриаксону в спинномозковій рідині у пацієнтів з бактеріальним менінгітом становить до 25 % від такої у плазмі у порівнянні із 2 % у пацієнтів без запалення оболонок головного мозку. Пікова концентрація цефтриаксону в спинномозковій рідині досягається приблизно через 4-6 годин після внутрішньовенної ін'єкції. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр, також його присутність очікується в 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 із білками плазми 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 в плазмі крові 300 мг/л).

Біотрансформація

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

Виведення

Загальний плазмований 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, в першу чергу шляхом гломерулярної фільтрації, 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону у дорослих – близько 8 годин.

Пацієнти із 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 парадоксальному збільшенню загального кліренсу препарату 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. 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 препарату, і зменшуються меншою мірою, ніж пропорційно дозі. Нелінійність спостерігається у результаті насичення зв'язування з білками плазми крові, і тому помічається для загального цефтриаксону у плазмі крові, а для вільного (незв'язаного) – ні.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок

Як і в інших бета-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, $\% T > \text{мінімальної інгібуючої концентрації}$).

Клінічні характеристики.

Показання.

Емсеф® застосовують для лікування нижчеперелічених інфекцій у дорослих і дітей, у тому числі доношених новонароджених (від народження):

- бактеріальний менінгіт;
- негоспітальна 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.

Емсеф® можливо 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 в місці хірургічного втручання;
- ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася гарячка та є підозра 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.

Емсеф® слід призначати разом з іншими антибактеріальними препаратами у разі, 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 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, імовірно, порушене*;
- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальцієвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його використовують 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 Емсеф® 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 решті пацієнтів, 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 новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

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»).

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 із цефтриаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

Не було зареєстровано випадків взаємодії між цефтриаксоном та кальцієвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення та кальцієвмісними 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 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 спостерігалось 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»). 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, інших цефалоспоринів або інших типів β -лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших β -лактамних препаратів.

При застосуванні цефтриаксону повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри [синдром Стівенса — Джонсона або синдром Лаелла / токсичний епідермальний некроліз та медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)], які можуть бути небезпечними для життя або летальними; однак частота цих явищ невідома.

Реакція Яриша — Герксгеймера (РЯГ).

У деяких пацієнтів із спірохетозами може виникнути реакція Яриша — Герксгеймера (РЯГ) на початку лікування цефтриаксоном. РЯГ, як правило, є самообмежувальним станом, але може потребуватися призначення симптоматичного лікування. У разі виникнення такої реакції лікування антибіотиками не слід припиняти.

Взаємодія з 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 з наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші

кальцієвмісні 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 понад 28 днів цефтриаксон та 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» та «Несумісність»).

Діти.

Безпека та ефективність препарату 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 цефалоспорины, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові.

Емсеф[®] 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 Емсеф[®] (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, у тому числі із летальними наслідками, були зареєстровані в період лікування препаратом як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспоринов, 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 фоні 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 Емсеф® тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також Емсеф® 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 лікарського засобу Емсеф® рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Натрій.

Кожен грам препарату Емсеф® містить 3,6 ммоль натрію. Це слід взяти до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти з 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 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 у 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. У разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, спираючись на результати оцінки користь/ризик конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Жовчний стаз.

Випадки панкреатиту, можливо, спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували Емсеф® (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та утворення біліарного сладжу, такі як попередня серйозна 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 Емсеф®.

Нирковокам'яна хвороба.

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

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 (ЦНС). 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 лікарського засобу.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або домашні відходи. 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.

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Дані щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам обмежені. 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, цефтриаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

Годування груддю.

Цефтриаксон 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.

При застосуванні лікарського засобу можуть виникнути побічні реакції (наприклад, запаморочення), які можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з складними механізмами. Пацієнтів слід попереджати про можливість виникнення таких реакцій.

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.

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

Нижче наведені рекомендовані дози. В особливо тяжких випадках слід застосовувати найвищу із рекомендованих доз.

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

-

Таблиця 2

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання
-----------------------	--------------------	-----------

1-2 г	1 раз на добу	Негоспітальна 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 розвилася лихоманка і є підозра на бактеріальну інфекцію Бактеріальний ендокардит Бактеріальний менінгіт

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути питання про застосування найвищої із рекомендованих доз.

** 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), що потребують особливих схем дозування.

Гострий середній отит

Може бути застосована одноразова внутрішньом'язова доза 1-2 г препарату.

Деякі дані свідчать, що у разі тяжкого стану пацієнта або неефективності попередньої терапії цефтриаксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 1-2 г на добу протягом 3 днів.

Передопераційна профілактика інфекцій в місці хірургічного втручання

2 г одноразово перед операцією.

Гонорея

Разова доза 500 мг внутрішньом'язово.

Сифіліс

Рекомендована доза 500 мг – 1 г 1 раз на добу зі збільшенням дози до 2 г 1 раз на добу протягом 10-14 днів при нейросифілісі. 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

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

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

Таблиця 3

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання
50-80 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит) Негоспітальна пневмонія Госпітальна пневмонія
50-100 мг/кг (максимальна – 4 г)	1 раз на добу	Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин Інфекції кісток і суглобів Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася лихоманка і є підозра на бактеріальну інфекцію
80-100 мг/кг (максимальна – 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний менінгіт
100 мг/кг (максимальна – 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути питання про застосування найвищої із рекомендованих доз.

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

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

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання

50-80 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

Рекомендована доза для дітей – 75-100 мг/кг (максимальна – 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.

Гострий середній отит

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом'язова ін'єкція цефтриаксону у дозі 50 мг/кг. Деякі дані свідчать, що у разі тяжкого стану дитини або неефективності попередньої терапії цефтриаксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 50 мг/кг на добу протягом 3 днів.

Новонароджені віком 0-14 днів

Цефтриаксон протипоказаний для застосування недоношеним дітям віком до 41 тижня із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік календарний вік).

-

Таблиця 4

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) Негоспітальна пневмонія Госпітальна пневмонія Інфекції кісток і суглобів Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася лихоманка та 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 із рекомендованих доз.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 50 мг/кг.

Показання у новонароджених віком 0-14 днів, що 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

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 лихоманки 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 чи помірною печінковою недостатністю за умови, що функція нирок не порушена.

Немає даних 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 в разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза цефтриаксону не має перевищувати 2 г.

Хворим, які знаходяться на діалізі, не потрібно додатково вводити препарат після діалізу. Цефтриаксон не видаляється з організму шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності застосування лікарського засобу.

Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки і нирок

При одночасному тяжкому порушенні функцій нирок та печінки рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності застосування 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 як розчинник застосовують лідокаїн, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (див. розділ «Протипоказання»). Рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

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

ризикі 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.

Спосіб приготування

Концентрація для внутрішньовенної ін'єкції: 100 мг/мл.

Концентрація для внутрішньовенної інфузії: 50 мг/мл.

Особливості зберігання відновленого розчину лікарського засобу див. у розділі «Умови зберігання».

Цефтриаксон не можна змішувати в одному шприці з будь-яким іншим лікарським засобом, окрім 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду (тільки для внутрішньом'язового введення). Інфузійну лінію слід промивати після кожного введення препарату.

Для внутрішньовенної ін'єкції 1 г цефтриаксону слід розчинити у 10 мл води для ін'єкцій. Ін'єкція здійснюється безпосередньо у вену або в систему для внутрішньовенної інфузії тривалістю більше 5 хвилин.

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1 г цефтриаксону слід розчинити у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Лікарський засіб слід вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Дозу, що перевищує 1 г, слід розділити та вводити більш ніж в одну ділянку.

Діти.

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

Передозування

У разі передозування може спостерігатися нудота, блювання, діарея.

Гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать концентрації препарату. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Побічні реакції.

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

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції статевих органів, псевдомембранозний коліт, суперінфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, гемолітична анемія, розлади коагуляції, агранулоцитоз.

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

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми, енцефалопатія.

З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.

З боку дихальної системи: бронхоспазм.

З боку травного тракту: рідкі випорожнення, діарея, нудота, блювання, панкреатит, стоматит, глосит.

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висип, свербіж, кропив'янка, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку сечовидільної системи: гематурія, глюкозурія, олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: флебіт, біль у місці ін'єкції; гарячка, озноб, набряк.

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

¹ Зазвичай має оборотний характер при припиненні прийому цефтриаксону.

² Див. Розділ «Особливості застосування».

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 із 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»).

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 г, 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. У таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Несумісність.

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

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами.

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

Несумісний з розчинами, що містять інші антибіотики.

Упаковка.

По 1000 мг порошку у флаконі. По 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Нектар Лайфсайнсіз Лімітед-Юніт VI.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Село Бхатолікалан, поруч з Джхармаджрі, Е.П.І.П., П.В. Баротівала, Техсіл Бадді, Округ Солан, Хімачал-Прадеш, 174103, Індія.