

## **Склад**

*діюча речовина:* цефтриаксон;

1 флакон містить цефтриаксону натрію еквівалентно цефтриаксону 2 г.

## **Лікарська форма**

Порошок для ін'єкцій.

*Основные физико-химические свойства:* кристаллический порошок белого до желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтична група**

Антибактериальные средства для системного использования. Остальные бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01D D04.

## **Фармакодинаміка**

### Механізм дії

Цефтриаксон пригнічує синтез клітинної стінки бактерій після приєднання до пеніцилінзв'язуючих білків. У результаті 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 бета-лактамазами, включаючи бета-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	$\leq 1$	$> 2$
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (групи А, В, С и G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	$\leq 0,5$ c.	$> 2$
Streptococci групи Viridans	$\leq 0,5$	$> 0,5$
Haemophilus influenzae	$\leq 0,12$ c.	$> 0,12$
Moraxella catarrhalis	$\leq 1$	$> 2$
Neisseria gonorrhoeae	$\leq 0,12$	$> 0,12$
Neisseria meningitidis	$\leq 0,12$ c.	$> 0,12$
Не пов'язані з видом	$\leq 1$ 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  $\times$  1 і високої дози щонайменше 2 г  $\times$  1

## Загалом чутливі види

### *Грампозитивні аероби*

*Staphylococcus aureus* (метициліночутливий)<sup>1</sup>, коагулазонегативні стафілококи (метициліночутливий)<sup>1</sup>, *Streptococcus pyogenes* (групи А), *Streptococcus agalactiae* (групи В), *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, для яких набута резистентність може бути проблемою

### *Грампозитивні аероби*

*Staphylococcus epidermidis*<sup>2</sup>, *Staphylococcus haemolyticus*<sup>2</sup>, *Staphylococcus hominis*<sup>2</sup>.

### *Грамнегативні аероби*

*Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*<sup>3</sup>, *Klebsiella pneumoniae*<sup>3</sup>, *Klebsiella oxytoca*<sup>3</sup>, *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*

1 - Всі метицилінорезистентні стафілококи резистентні до цефтриаксону.

2 - Частота резистентності >50 % щонайменше в одному регіоні.

3 - Штами, що продукують бета-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 та 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 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 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<sub>max</sub>) 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. Пенетрація більш виражена 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. Пікові концентрації цефтриаксону в спинномозковій рідині досягаються приблизно через 4 – 6 годин після внутрішньовенної інфекції. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр, та 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 плазмовий кліренс цефтриаксону (зв'язаного і незв'язаного) дорівнює 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 складає близько 8 годин.

### *Пацієнти із нирковою або печінковою недостатністю*

У хворих з порушенням функцій нирок та 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 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 має нелінійний характер. Всі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози. Нелінійність є результатом насичення зв'язування з білками плазми крові і тому для загального цефтриаксону це спостерігається 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  $\%T >$  мінімальної інгібуючої концентрації).

#### **Показання**

Лечение нижеперечисленных инфекций у взрослых и детей, в том числе доношенных новорожденных (с рождения):

- бактериальный менингит;
- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония;
- острый средний отит;
- внутрибрюшные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- инфекции костей и суставов;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- гонорея;
- сифилис;
- бактериальный эндокардит.

Эфмерин можно применять для:

- лечение острого осложнения хронической обструктивной болезни легких у взрослых;
- лечение диссеминированного боррелиоза Лайма (раннего (II стадия) и позднего (III стадия)) у взрослых и детей, включая новорожденных в возрасте от 15 дней;
- предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства;
- ведение пациентов с нейтропенией, у которых развивалась лихорадка с подозрением на бактериальную инфекцию;
- лечение пациентов с бактериемией, возникшей в связи с любой из вышеперечисленных инфекций или если есть подозрение на любую из вышеперечисленных инфекций.

Эфмерин следует назначать вместе с другими антибактериальными препаратами, если возможный диапазон бактериальных возбудителей не подпадает под спектр действия (см. раздел «Особенности применения»).

Следует учитывать официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

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

Цефтриаксон протипоказаний:

Недоношеним новонародженим віком  $\leq 41$  тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження)\*

Доношеним новонародженим (віком  $\leq 28$  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 витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до 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 розділ «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 Ефмерин 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 із розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, в тому числі із кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак 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* із використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що у новонароджених підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Несумісність»).



Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоніста вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антагоніста 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. 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 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 в 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 бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді із летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). У разі 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 бета-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших бета-лактамних препаратів.

При застосуванні цефтриаксону повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла/токсичний епідермальний некроліз та реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)), які можуть бути небезпечними для життя чи летальними; однак частота цих явищ не відома.

### Реакція Яриша-Герксгеймера (JHR)

У деяких пацієнтів із спірохетозами може виникнути реакція Яриша-Герксгеймера (JHR) на початку лікування цефтриаксоном. JHR, як правило, є самообмежуючим станом, або може бути призначене симптоматичне лікування. У разі виникнення такої реакції, лікування антибіотиками не слід припиняти.

### Взаємодія із 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, що мали летальний наслідок. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно із наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, окрім таких у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що у новонароджених підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно із пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку препарат не можна змішувати або вводити одночасно із 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 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 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», «Фармакокінетика» та «Несумісність»).

### *Діти*

Безпека та ефективність застосування цефтриаксону новонародженим, немовлятам та дітям були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». У дослідженнях було показано, що цефтриаксон, як і деякі інші цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку із альбуміном сироватки крові.

Ефмерин 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, в тому числі цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі із летальним наслідком, були зареєстровані в 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, що асоціювалися із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на фоні застосування майже всіх антибактеріальних засобів, в тому числі цефтриаксону. Ступінь тяжкості цих захворювань може коливатися від легкого до загрозливого

для життя. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обміркувати припинення терапії 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 разі тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності застосування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Вплив на результати серологічних досліджень

При застосуванні препарату 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 препарату рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Натрій

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

#### Спектр антибактеріальної активності

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути неприйнятним для застосування як монотерапія при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі 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 у інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

### Жовчнокам'яна хвороба

У разі 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. За наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

### Жовчний стаз

Випадки панкреатиту, можливо спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та утворення біліарного сладжу, такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба та повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що ініціюючим або додатковим фактором розвитку цього порушення може бути утворення у жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування препарату.

### 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-ризиків конкретного випадку.

### *Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності*

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану систему збору відходів, якщо така наявна.

## **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.

## **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 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 немовлят, яких годують груддю. Проте не можна виключати ризику 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.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дети

Новорожденные, младенцы и дети от 15 дней до 12 лет (< 50 кг)

Детям с массой тела от 50 кг следует использовать обычные дозы взрослых.

Доза цефтриаксона\*

Частота введения\*\*

Показания

50 – 80 мг/кг

Один раз в сутки

Внутрибрюшные инфекции

Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)

Внебольничная пневмония

Госпитальная пневмония

50 – 100 мг/кг

(максимально 4 г)

Один раз в сутки

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Инфекции костей и суставов Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и подозрение на бактериальную инфекцию

80 – 100 мг/кг

(максимально 4 г)

Один раз в сутки

Бактериальный менингит

100 мг/кг

(максимально 4 г)

Один раз в сутки

Бактериальный эндокардит

\* При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении высокой дозы из рекомендуемого диапазона.

\*\* В случае применения доз, превышающих 2 г/сут, следует рассмотреть вопрос о введении препарата дважды в сутки (с 12-часовым интервалом).

Доза цефтриаксона\*

Частота введения\*\*

Показання

20 - 50 мг/кг

Один раз в сутки

Внутрибрюшные инфекции

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)

Внебольничная пневмония

Госпитальная пневмония

Инфекции костей и суставов

Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и подозрение на бактериальную инфекцию

50 мг/кг

Один раз в сутки

Бактериальный менингит Бактериальный эндокардит

\* При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении высокой дозы из рекомендуемого диапазона.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг.

## **Діти**

Препарат применяют детям в соответствии с дозировкой, указанной в разделе «Способ применения и дозы».

## **Передозування**

При передозуванні можливі нудота, блювота, діарея. У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать надмірні концентрації



препарату в 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 ( $\geq 1/10$ ), 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).

*Інфекції та інвазії:* непоширені – грибкові інфекції статевих органів; рідко поширені – псевдомембранний колітб; частота невідомаа – суперінфекціїб.

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

*З боку імунної системи:* частота невідомаа – анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливостіб, реакція Яриша-Герксгеймера.

*З боку нервової системи:* непоширені – головний біль, запаморочення; частота невідома а – судоми.

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

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* поширені – діареяб, рідкі випорожнення; непоширені – нудота, блювання; частота невідома а – панкреатитб, стоматит, глосит.

*З боку гепатобіліарної системи:* поширені – підвищення рівня печінкових ферментів; частота невідома а – преципітати у жовчному міхуріб, ядерна жовтяниця.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поширені – висип; непоширені – свербіж; рідко поширені – кропив'янка; частота невідома а – синдром Стівенса –

Джонсонав, токсичний епідермальний некролізв, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

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

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

Дані лабораторних аналізів: непоширені: підвищення рівня креатиніну у крові; частота невідома а – хибнопозитивні результати тесту Кумбсав, хибнопозитивні результати аналізу на галактоземіюв, хибнопозитивні результати неферментних методів визначення глюкозівв.

а - На основі постмаркетингових звітів. Оскільки інформація про ці реакції добровільно надходить від населення невизначеної чисельності, неможливо достовірно оцінити їх частоту, у зв'язку з цим вона характеризується як невідома.

в - 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 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», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (наприклад  $\geq 80$  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, вочевидь, 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 у недоступному для дітей місці.

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

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

### **Несумісність**

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом і 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 чи розчин Гартмана, у зв'язку з тим, що можуть утворюватися преципітати. Цефтриаксон не слід змішувати або вводити одночасно із розчинами, які містять кальцій, включаючи розчини для парентерального харчування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

## **Упаковка**

По 2 г препарату у скляному флаконі, що закривається резиною пробкою та алюмінієвим ковпачком з компонентом фліп-оф, по одному флакону в коробці.

## **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Виробник**

Ананта Медікеар Лімітед.

## **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Чак 17 МЛ, Агро, фуд парк Роуд, РІІКО Індастріал Ерія, Удіог Віхар, Шрігангангар, (Раджастан), Індія.

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).