

## **Состав**

*действующие вещества:* цефтриаксон, сульбактам;

1 флакон содержит цефтриаксона натрия эквивалентно цефтриаксона 1 г и сульбактама натрия эквивалентно сульбактама 500 мг.

## **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* белый или почти белый порошок.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения, другие b-лактамы антибиотики. Цефтриаксон, комбинации. Код АТХ J01D.

## **Фармакодинамика**

Туликсон - это комбинация цефтриаксона и сульбактама натрия.

Цефтриаксон - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения с пролонгированным действием. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. Цефтриаксон активен *in vitro* в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Цефтриаксон характеризуется очень большой устойчивостью к большинству b-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориноаз) грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефтриаксон активен в отношении таких микроорганизмов *in vitro* и при клинических инфекциях (см. «Показания»): грамположительные аэробы *Staphylococcus aureus* (метициллино), коагулазоотрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), большинство других видов b-гемолитических стрептококков, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

*Примечание.* Устойчивые к метициллину *Staphylococcus spp.* резистентные к цефалоспориноам, в том числе к цефтриаксону. Также *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* проявляют устойчивость к цефтриаксону;

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом *A.baumannii*) \* *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes*

*odorans*, алкагеноподибни бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (в том числе *C.amalonaticus*), *Citrobacter freundii* \* , *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* \* *Enterobacter cloacae* \* , *Enterobacter* spp. (Другие) \* *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* \*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее назывались *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (Другие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri* \* *Proteus vulgaris* \* *Pseudomonas fluorescens* \* *Pseudomonas* spp. (Другие) \* *Providentia rettgeri* \* *Providentia* spp. (Другие), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (Нетифоидни), *Serratia marcescens* \* *Serratia* spp. (Другие) \* *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (Другие).

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону главным образом вследствие образования β-лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования ряда плазмид-опосредованных β-лактамаз.

*Примечание.* Многие из штаммов вышеуказанных микроорганизмов, имеющих множественную устойчивость к таким антибиотикам, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения, аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону, за исключением клинических штаммов *P.aeruginosa*, устойчивых к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в опытах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон эффективен для лечения первичного и вторичного сифилиса;

Анаэробы: *Bacteroides* spp. (Чувствительные к желчи) \* *Clostridium* spp. (Кроме *C.difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (Другие), *Gaffkia anaerobica* (ранее назывались *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования β-лактамаз.

*Примечание.* Многие из штаммов *Bacteroides* spp., продуцирующие β-лактамазы (в частности, *B.fragilis*), устойчивы к цефтриаксону. Устойчивый *Clostridium difficile*.

Сульбактам натрия является производным основного пенициллинового ядра. Он является необратимым ингибитором бета-лактамазы и применяется только парентерально. По химической структуре это сульфон натрия пеницилинату. Содержит 92 мг натрия (4 мэкв) на 1 г. Сульбактам - очень легко растворим в воде кристаллический порошок белого цвета. Молекулярная масса составляет 255,22.

Сульбактам не имеет выраженной антибактериальной активности, за исключением активности против *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*. Однако биохимические исследования на бесклеточных бактериальных системах показали, что сульбактам является необратимым ингибитором важнейших бета-лактамаз, продуцируемых микроорганизмами, резистентными к бета-лактамным антибиотикам.

Потенциал сульбактама по предотвращению деструкции пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами подтвержден исследованиями резистентных штаммов на целостных микроорганизмах, в которых сульбактам продемонстрировал выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспоринами. Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, чувствительные штаммы становятся более уязвимыми к действию Туликсона, чем к действию одного цефоперазона.

### **Фармакокинетика**

Не исследовалась.

### **Показания**

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей;
- острый бактериальный отит среднего уха;
- инфекции мягких тканей, кожи;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции костей, суставов;
- септицемия;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и пищеварительного тракта);
- менингит;
- гонорея;
- профилактика инфекций в хирургии.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или к любому другому цефалоспоринолу. Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамных антибактериальных средств (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) почечная и/или печеночная недостаточность заболевания пищеварительного тракта в анамнезе, особенно неспецифический язвенный колит, энтерит или

колит, связанный с применением антибактериальных препаратов.

Цефтриаксон противопоказан:

- недоношенным новорожденным в возрасте  $\leq 41$  неделю с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения) \*;
- доношенным новорожденным (в возрасте  $\leq 28$  дней):
  - с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом, поскольку при таких состояниях связывания билирубина, вероятно, нарушенное \*;
  - требующих (или ожидается, что будут требовать) внутривенного введения препаратов кальция или инфузий кальцийсодержащих растворов, поскольку существует риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

\* В исследованиях *in vitro* было показано, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови, что приводит к возможному риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Перед внутримышечным введением цефтриаксона следует обязательно исключить наличие противопоказаний к применению лидокаина, если его применять в качестве растворителя (см. Раздел «Особенности применения»). См. инструкцию по применению лидокаина, особенно противопоказания.

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, никогда не следует вводить внутривенно.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Нельзя використовувувати розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксона в флаконах або для розведення відновленого розчину для внутривенного введення в зв'язі з ймовірністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксона. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксона також може відбуватися при змішуванні цефтриаксона з розчинами, що містять кальцій в одній інфузійній системі для внутривенного введення. Цефтриаксон не можна одночасно вводити з розчинами, що містять кальцій, в тому числі з кальційсодержащими розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального живлення, с

помощью Y-образной системы. Однако остальных пациентов, кроме новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, друг после друга, если между инфузиями тщательно промыть систему совместимой жидкостью.

Описанное небольшое количество летальных случаев в результате образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в легких и почках новорожденных. В некоторых случаях венозные доступы и введения цефтриаксону и кальцийсодержащих растворов были разные.

В исследованиях *in vitro* с использованием плазмы пуповинной крови взрослых и новорожденных было показано, что новорожденным грозит повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Цефтриаксон в концентрации до 1 мМ (избыточные концентрации достигались *in vivo* после внутривенного вливания в течение 30 мин 2 г цефтриаксона) применяли в комбинации с кальцием в концентрации до 12 ммоль (48 мг / дл). Восстановление цефтриаксона из плазмы крови уменьшалось при концентрации кальция 6 ммоль (24 мг / дл) или выше в плазме крови взрослых или 4 ммоль (16 мг / дл) или выше в плазме крови новорожденных. Это может отражать образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

Совместное применение препарата с пероральными антикоагулянтами может усиливать эффект против витамина К и риск кровотечения. Рекомендуется часто проверять международное нормализованное отношение и должным образом корректировать дозу антивитаминов К как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. Раздел «Побочные реакции»).

Существуют противоречивые данные относительно потенциального усиления токсического воздействия аминогликозидов на почки при их применении с цефалоспоридами. В таких случаях следует тщательно соблюдать рекомендации по мониторингу уровня аминогликозидов (и функции почек) в клинической практике.

Цефтриаксон нельзя смешивать с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

При одновременном применении высоких доз цефтриаксона и таких сильнодействующих диуретиков как фуросемид нарушений функции почек не наблюдалось.

После употребления алкоголя сразу после приема цефтриаксона не наблюдалось эффектов, похожих на действие дисульфирама (тетурама).

Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольную группу, которая могла вызвать непереносимость этанола, а также кровотечения, присущие некоторым другим цефалоспорином.

В исследовании *in vitro* при применении хлорамфеникола в сочетании с цефтриаксоном наблюдались антагонистические эффекты. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Нет сообщений о взаимодействии между цефтриаксоном и продуктами для приема, содержащие кальций, и взаимодействие между цефтриаксоном при внутримышечной инъекции и продуктами, содержащими кальций (внутривенно или перорально).

У пациентов, принимающих цефтриаксон, возможны ложноположительные результаты теста Кумбса.

Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может вызывать ложноположительные результаты анализа галактоземией.

Подобным образом, при определении глюкозы в моче с помощью Неферментный методов результаты могут быть неправильно положительными. По этой причине в период применения цефтриаксона следует определять уровень глюкозы в моче с помощью ферментных методов.

Бактериостатические средства могут влиять на бактерицидное действие цефалоспоринов.

Цефтриаксон может снижать эффективность гормональных пероральных контрацептивов. В связи с этим рекомендуется применять дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после лечения.

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

**Алкоголь.** При употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после лечения цефоперазоном отмечали такие реакции как покраснение лица, повышенную потливость, головная боль, тахикардия. Аналогичные реакции наблюдались и при применении других цефалоспоринов. Пациентам следует быть осторожными при употреблении алкогольных напитков во время лечения Туликсоном. При использовании искусственного питания (перорального или парентального) растворы, содержащие этанол, применять не следует.

## **Особенности применения**

*Ни в коем случае нельзя применять Туликсон с кальцийсодержащих растворами (раствор Рингера и т.д.). Кальцийсодержащие растворы не следует назначать в течение 48 часов после последнего введения цефтриаксона.*

*Реакции гиперчувствительности.*

Как и при применении других цефалоспоринов, содержащие цефтриаксон, при применении Туликсону сообщали о случаях анафилактических реакций (включая анафилактический шок) с летальным исходом, даже если в подробном анамнезе нет соответствующих указаний.

Перед началом лечения следует установить, есть ли у пациента в анамнезе тяжелые реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, других цефалоспоринов или других типов бета-лактамам средств. Следует с осторожностью применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелых гиперчувствительности к другим бета-лактамам препаратов.

При возникновении аллергических реакций препарат следует сразу отменить и назначить соответствующее лечение.

Вероятность анафилактических реакций повышается у больных анафилаксии в анамнезе и у тех, кто страдает реакции гиперчувствительности к различным аллергенам, с осторожностью применять пациентам со склонностью к аллергическим диатезом.

Зарегистрированы случаи тяжелых побочных реакций со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз) однако частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

Препарат может увеличивать протромбиновое время. В связи с этим при подозрении на дефицит витамина К необходимо определять протромбиновое время.

*Колит/чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов.*

На фоне применения практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и цефтриаксона и сульбактама, возможно возникновение диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, от легкой степени до колита с летальным исходом. Антибактериальные препараты изменяют нормальную флору толстого кишечника, что приводит к чрезмерному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium*

*difficile* продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Штаммы *Clostridium difficile*, чрезмерно производят токсины, вызывающие повышенную заболеваемость и летальность, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антимикробным средствам и потребовать колэктомии. Диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, необходимо исключить у всех пациентов при применении антибиотиков. Необходимо собрать подробный медицинский анамнез, поскольку диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, может возникать в течение 2 месяцев после окончания применения антибактериальных средств.

При подозрении или подтверждении диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, необходимо отменить антибиотикотерапию, которая не влияет на *Clostridium difficile*.

Важливо учитывать возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения цефтриаксона возникла диарея (см. Раздел «Побочные реакции»). Следует обдумать прекращения терапии цефтриаксоном и применения соответствующих средств против *Clostridium difficile*. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует.

По клиническим показаниям следует назначить соответствующее количество жидкости и электролитов, белковых добавок, антибиотикотерапию, к которой чувствительна *Clostridium difficile* и хирургическое обследование.

В течение длительного применения цефтриаксона возможные трудности в контроле нечувствительных к препарату микроорганизмов. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентами. При возникновении суперинфекции необходимо принять соответствующие меры.

#### *Желчекаменная болезнь.*

После применения препарата обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные, при ультразвуковом исследовании желчного пузыря могут наблюдаться тени, которые ошибочно воспринимаются за камни. Это преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, которые исчезают после завершения или прекращения терапии цефтриаксоном.

Затенение, ошибочно считались желчными камнями, наблюдались на сонограмме желчного пузыря, и частота их возникновения возросла при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сут и выше. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата детям. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. В редких случаях образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона сопровождалось симптоматикой.

Подобные изменения редко сопровождаются любой симптоматикой. Но и в таких случаях рекомендуется лишь консервативное лечение. Если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, то решение об отмене препарата принимает ликарь. У при наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, и врач должен принять решение о прекращении применения препарата, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая (см. Раздел «Побочные реакции »).

#### *Желчный стаз.*

У больных, которым вводили цефтриаксон, описаны единичные случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчевыводящих путей. Большинство из таких пациентов имели факторы риска застоя в желчевыводящих путях, например лечение в анамнезе, развития холестаза и образования билиарного сладжа, такие как предыдущая значительная терапия, тяжелая болезнь и полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что иницирующим или дополнительным фактором развития этого нарушения может быть образование в желчных путях преципитатов в результате применения цефтриаксона/сульбактама. При этом нельзя исключать роль преципитатов в развитии панкреатита, образовавшиеся под действием Туликсону в желчевыводящих путях.

#### *Почечнокаменная болезнь.*

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, исчезали после отмены цефтриаксона (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае наличия симптомов следует сделать ультразвуковое обследование. Решение о применении препарата пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая.

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия наблюдалась у пациентов, получавших цефалоспорины, в том числе цефтриаксон. Сообщалось о случаях тяжелой гемолитической анемии, в том числе летальные, у взрослых и детей. При развитии анемии при применении цефтриаксона необходимо исключить анемию, вызванную цефтриаксоном, и отменить препарат до установления этиологии анемии.

Во время длительного лечения следует регулярно контролировать картину крови.

Цефтриаксон нельзя смешивать или назначать одновременно с кальцийсодержащих растворами, даже при введении препаратов через

различные инфузионные системы. Описаны случаи возникновения преципитатов в легких и почках новорожденных и недоношенных детей, повлекшее летальный исход при одновременном введении цефтриаксона и препаратов кальция. Также сообщалось о случаях возникновения внутрисосудистых преципитатов у пациентов других возрастных групп после одновременного применения цефтриаксона с внутривенными кальцийсодержащими растворами. В связи с этим нельзя применять кальцийсодержащие растворы для внутривенного введения новорожденным и пациентам других возрастных групп в течение не менее 48 часов после введения последней дозы Туликсон (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Дети.*

Цефтриаксон, входящий в состав препарата, может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови. В связи с этим применение цефтриаксона противопоказано недоношенным и доношенным новорожденным с гипербилирубинемией, которым грозит риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.*

В случае тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности препарата (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

У больных с нарушенной функцией почек, при условии нормальной функции печени, дозу цефтриаксона/сульбактама уменьшать не нужно. При почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин) необходимо, чтобы суточная доза цефтриаксона не превышала 2 г.

У больных с нарушенной функцией печени, при условии сохранения функции почек, дозу цефтриаксона/сульбактама уменьшать нет необходимости.

В случаях одновременного наличия тяжелой патологии печени и почек концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови необходимо регулярно контролировать. У больных, находящихся на гемодиализе, дозу препарата после проведения этой процедуры изменять нет необходимости.

Следует проявлять осторожность при применении цефтриаксона больным с почечной недостаточностью, которые одновременно получают аминогликозиды и диуретики.

В редких случаях при лечении Туликсоном у больных могут отмечаться ложноположительные результаты Кумбса. Как и другие антибиотики, Туликсон

может вызывать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче, поэтому во время лечения Туликсоном глюкозурия, в случае необходимости, следует определять лишь ферментным методом.

Больным, находящимся на гемодиализе, дозу препарата после проведения этой процедуры изменять нет необходимости, однако нужно контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови, поскольку скорость выведения у этих больных может быть сокращена.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Нет данных о влиянии цефтриаксона на скорость реакции, но в случае возникновения головокружения следует избегать управления транспортными средствами или работы с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность.*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Существуют ограниченные данные по применению цефтриаксона беременным женщинам. Исследования на животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном воздействии на эмбрион/плод, и постнатальное развитие. В период беременности, особенно в I триместре, цефтриаксон можно применять, только если польза превышает риск.

Не следует назначать Туликсон накануне родов в III триместре беременности в связи с повышением риска билирубиновой энцефалопатии.

#### *Кормления грудью.*

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при применении препарата в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных младенцев. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек. Следует учитывать возможность сенсibilизации. Нужно принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения/отказа от применения цефтриаксона с учетом пользы от грудного кормления для ребенка и пользы от терапии для женщины.

#### *Фертильность.*

В исследованиях репродуктивной функции не было выявлено признаков нежелательного влияния на мужскую или женскую фертильность.

## **Способ применения и дозы**

При назначении Туликсону необходимо соблюдать официальных рекомендаций по антибиотикотерапии и в частности рекомендаций по профилактике антибиотикорезистентности.

Растворы готовить непосредственно перед применением. После добавления растворителя нужно визуально оценить полноту растворения. Туликсон можно применять внутривенно или внутримышечно.

*Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет:* обычно назначать 1-2 г (в пересчете на цефтриаксон) Туликсону 1 раз в сутки (каждые 24 часа). При тяжелых инфекциях или инфекциях, возбудители которых имеют лишь умеренную чувствительность к препарату, суточную дозу можно увеличивать до 4 г (в пересчете на цефтриаксон).

### *Дети*

*Новорожденные, младенцы и дети до 12 лет*

*Новорожденные (до 2 недель):* 20-50 мг/кг массы тела (расчет по цефтриаксоном) 1 раз в сутки. Учитывая недоразвитость ферментной системы, суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела. Дозы препарата для доношенных и недоношенных детей не отличаются.

Туликсон противопоказан новорожденным в возрасте  $\leq 28$  дней при необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными растворами, содержащими кальций, в том числе внутривенные вливания, которые содержат кальций, например парентеральное питание, в связи с риском возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

*Новорожденные и дети в возрасте от 15 дней до 12 лет:* 20-80 мг/кг массы тела (расчет по цефтриаксоном) 1 раз в сутки.

Детям с массой тела более 50 кг назначать дозы для взрослых.

Общая суточная доза для детей не должна превышать 2 г (в пересчете на цефтриаксон).

Внутривенные дозы 50 мг/кг (расчет по цефтриаксоном) или выше следует вводить путем инфузии медленно в течение 30-60 минут.

### *Больные пожилого возраста*

Больным пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

### *Продолжительность лечения*

Продолжительность лечения зависит от течения болезни. Как принято при терапии антибиотиками, больным следует продолжать принимать Туликсон еще в течение как минимум 48-72 часов после того, как температура нормализуется и анализы покажут отсутствие возбудителей.

### *Комбинированная терапия*

Исследования показали, что в отношении многих грамотрицательных бактерий существует синергизм между Туликсоном и аминогликозидами. Несмотря на то, что повышенную эффективность таких комбинаций не всегда можно предсказать, ее следует иметь в виду при наличии тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить отдельно в рекомендованных дозах.

### *Дозирование в особых случаях*

#### *Менингит*

При бактериальном менингите у новорожденных и детей в возрасте от 15 дней до 12 лет лечение начинать с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г в цефтриаксоном) 1 раз в сутки. Как только возбудитель будет идентифицирован, его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Лучших результатов достигали при такой продолжительности лечения:

*Neisseria meningitidis* 4 дня;

*Haemophilus influenzae* 6 дней;

*Streptococcus pneumoniae* 7 дней;

Чувствительны *Enterobacteriaceae* 10-14 дней.

*Гонорея* (в пересчете на цефтриаксон). Для лечения гонореи (вызванной штаммами, образующие или не образуют пенициллиназу) рекомендуется назначать разовую дозу 250 мг внутримышечно.

### *Профилактика инфекций в хирургии*

Для профилактики послеоперационных инфекций в хирургии рекомендуется в зависимости от степени опасности заражения вводить разовую дозу 1-2 г (в пересчете на цефтриаксон) Туликсону за 30-90 минут до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение Туликсону и одного из 5-нитроимидазолов, например орнидазола.

### *Почечная и печеночная недостаточность*

Больным с нарушениями функции почек нет необходимости снижать дозу, если функция печени остается в норме.

Больным с нарушениями функции печени нет необходимости снижать дозу, если функция почек остается в норме. Только в случае почечной недостаточности в передтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза не должна превышать 2 г (в пересчете на цефтриаксон). У больных с нарушениями функции печени нет необходимости снижать дозу, если функция почек остается в норме. При одновременной тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и проводить коррекцию дозы препарата в случае необходимости.

Больным, находящимся на гемодиализе, нет необходимости дополнительно вводить препарат после диализа. Следует однако контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови о возможной коррекции дозы, поскольку у этих больных может снижаться скорость вывода. Суточная доза Туликсону для больных, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 2 г (в пересчете на цефтриаксон).

### *Приготовление растворов*

Готовить растворы непосредственно перед их применением.

Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 2-8 ° С). В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Это свойство активного вещества не влияет на эффективность или переносимость препарата.

### *Внутримышечная инъекция*

Для инъекции 1,5 г препарата растворять в 3,5 мл 1% раствора лидокаина; инъекцию делать глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г в одну ягодицу (в пересчете на цефтриаксон).

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

### *Внутривенная инъекция*

Для инъекции растворять содержимое одного флакона Туликсону в 10 мл стерильной воды для инъекций вводить медленно (2-4 мин).

### *Внутривенное вливание*

Внутривенное вливание должно длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора для вливания растворять 3 г Туликсону в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, свободных от ионов кальция: 0,9% хлорид натрия, 0,45% хлорид натрия + 2,5% глюкоза, 5% глюкоза, 10% глюкоза 6% декстран в растворе глюкозы 5%, 6-10% гидроксипропилированного крахмал, вода для инъекций. Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие Туликсон, нельзя смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при вводе. Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для растворения Туликсону во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения в связи с вероятностью образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона. Возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона также может происходить при смешивании Туликсону с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Туликсон нельзя вводить одновременно с растворами, содержащими кальций, в том числе с длительными инфузиями, содержащими кальций, например парентеральное питание (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Дети**

Применять детям (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Туликсон противопоказан новорожденным в возрасте  $\leq 28$  дней в случае необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными растворами, содержащими кальций, в том числе внутривенные вливания, которые содержат кальций, например парентеральное питание, в связи с риском возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. «Способ применения и дозы»).

У новорожденных и недоношенных детей описаны случаи возникновения преципитатов в легких и почках, повлекших летальный исход при одновременном введении цефтриаксона и препаратов кальция. В некоторых из этих случаев применяли те же инфузионные системы для внутривенного

введения Туликсона и растворов, содержащих кальций, и в некоторых инфузионных системах для введения наблюдалось возникновение преципитатов.

## **Передозировка**

Симптомы: существует ограниченная информация о случаях передозировки препарата у людей.

При передозировке может наблюдаться тошнота, рвота, диарея. Высокие концентрации б-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в частности судороги.

Лечение: избыточные концентрации цефтриаксона в плазме крови нельзя уменьшить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Специфического антидота нет. Для лечения случаев передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

## **Побочные реакции**

*Инфекции и инвазии:* кандидомикоз, микоз половых путей, вторичные грибковые инфекции и инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, суперинфекции.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* эозинофилия, нейтропения (связана с длительным применением, обратная), лейкопения, лейкоцитоз, лимфопения, гранулоцитопения, анемия, включая гемолитической анемии, тромбоцитопения, тромбоцитоз, базофилия, увеличение/уменьшение протромбинового времени, нарушения коагуляции, гипопротромбинемия, агранулоцитоз (менее 500 мм<sup>3</sup>), преимущественно после применения общей дозы от 20 г. Во время длительного лечения следует регулярно контролировать картину крови.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* жидкий стул, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, стоматит, нарушение вкуса, глоссит; панкреатит, развившийся, возможно, вследствие обструкции желчевыводящих путей, желудочно-кишечное кровотечение. Нельзя исключать роль преципитатов в развитии панкреатита, образовавшиеся под действием цефтриаксона в желчевыводящих путях; сообщали о псевдомембранозный энтероколит.

*Со стороны пищеварительной системы:* псевдохолелитиаз желчного пузыря, преципитаты кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой у детей, обратный холелитиаз у детей, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы,

гипербилирубинемия, ядерная желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* кожная сыпь; аллергический дерматит зуд крапивница отеки, включая ангионевротический отек острый генерализованный экзантематозный пустулез, сыпь; экссудативная многоформная эритема синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, олигурия, гематурия, глюкозурия; цилиндрурия, интерстициальный нефрит.

*Неврологические расстройства:* головная боль, головокружение, тремор, судороги.

*Кардиальные нарушения:* повышение или снижение артериального давления, сердцебиение.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* одышка, бронхоспазм.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактические или анафилактоидные реакции, анафилактический шок, гиперчувствительность.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* вертиго.

*Общие нарушения:* лихорадка, озноб, сывороточная болезнь, отеки, носовые кровотечения, слабость.

*Местные реакции:* при внутривенном введении - флебиты, болезненность, уплотнение по ходу вены; при введении - болезненность в месте введения. Инъекция без применения лидокаина болезненна.

*Влияние на результаты лабораторных анализов.*

Повышение уровня креатинина в крови. В редких случаях при лечении препаратом у больных могут отмечаться ложноположительные результаты теста Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат может вызывать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче, поэтому во время лечения цефтриаксона/сульбактама глюкозурия при необходимости следует определять только ферментным методом.

Случаи диареи после применения цефтриаксона могут быть связаны с *Clostridium difficile*. Следует назначить соответствующее количество жидкости и

электролитов (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона.*

Редкие случаи тяжелых побочных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированные у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте <28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и препараты кальция. При аутопсии в легких и почках были обнаружены преципитаты кальциевой соли цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием их малого объема крови и увеличения, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов в почках, главным образом у детей в возрасте от 3 лет, получавших большие суточные дозы препарата ( $\geq 80$  мг/кг в сутки), или кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограниченное употребление жидкости, постельный режим). Риск образования преципитатов возрастает у пациентов, лишенных подвижности или у больных в состоянии обезвоживания. Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может вызвать почечную недостаточность, которая проходит после прекращения лечения цефтриаксоном.

Зарегистрированы случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре, преимущественно у пациентов, которым препарат вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований, частота образования преципитатов при внутривенном введении препарата была разной - в некоторых исследованиях более 30%. При медленном введении препарата (в течение 20-30 минут) частота образования преципитатов, очевидно, ниже. Образование преципитатов обычно не сопровождается симптомами, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы, как боль, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После отмены цефтриаксона преципитаты обычно исчезают (см. Раздел «Особенности применения»).

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °C в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

Порошок по 1,5 г во флаконах емкостью 20 мл, закупоренных пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками типа «флип-оп». По 1 флакону в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Зейсс Фармасьютикелс ПВТ. Лтд .;

Свисс Парентералз Лтд.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Участок № 72, ЕПИП, фаза-1, Джармаджры, Бадди, Район-Солан, Химачал-Прадеш, Индия .;

Юнит II, Плот 402, 412-414 Керала Индастриал Истейт, ГИДС, Ниара Бавлы, Ахмедабад, Гуджарат, 382220, Индия

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).