

Склад

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону (у формі цефтриаксону натрію) 1 г;

1 ампула розчинника містить розчин лідокаїну гідрохлориду 1% (лідокаїну гідрохлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій).

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок, частково гігроскопічний, майже білого або жовтуватого кольору.

Розчинник (розчин лідокаїну гідрохлориду 1%): безбарвний прозорий розчин без запаху.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β -лактамі антибіотики. Цефалоспорини III покоління. 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 (МІК), визначені Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST):

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

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

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

c. Рідко зустрічаються ізоляти з МІК, 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 x 1 і високої дози щонайменше 2 г x 1

Клінічна ефективність щодо конкретних мікроорганізмів.

Поширеність резистентності окремих видів може варіювати, що залежить від регіону та часу. При лікуванні серйозних інфекцій бажано враховувати місцеву інформацію про резистентність. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

Staphylococcus aureus (метициліночутливий)£

коагулазонегативні стафілококи (метициліночутливий)£

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

Providentia 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%

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.

Chlamydomydomophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ - Всі метицилінорезистентні стафілококи резистентні до цефтриаксону.

+ - Частота резистентності 50 % щонайменше в одному регіоні.

% - Штами, що продукують бета-лактамазу розширеного спектра, завжди резистентні.

Фармакокінетика

Всмоктування

Внутрішньом'язове введення

Після внутрішньом'язової ін'єкції середня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові цефтриаксону становить приблизно половину від того, що спостерігається після внутрішньовенного введення еквівалентної дози. C_{max} після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г цефтриаксону 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 середня C_{max} цефтриаксону 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 МІК 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 C_{max} на 8–15 % 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 Смах 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. Смах цефтриаксону в спинномозковій рідині досягаються приблизно через 4–6 годин після внутрішньовенної ін'єкції. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр, і 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 крові становить близько 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л. Зв'язування є насичуваним, і ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації (до 85 % при концентрації в плазмі крові 300 мг/л).

Метаболізм

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 незмінену вигляді нирками, в першу чергу шляхом гломерулярної фільтрації, 40–50 % – у незмінену вигляді з жовчю. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти із нирковою або печінковою недостатністю

У пацієнтів з порушенням функцій нирок та печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою: відзначається лише незначне збільшення $T_{1/2}$ (менше ніж у 2 рази), навіть у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок.

Помірне збільшення $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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 цефтриаксону із збільшенням об'єму розподілу.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 75 років середній $T_{1/2}$ зазвичай у 2–3 рази вищий, ніж у дорослих молодого віку.

Діти

$T_{1/2}$ цефтриаксону подовжений у новонароджених 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 $T_{1/2}$ 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. Усі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях цефтриаксону, за винятком $T_{1/2}$, 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 МІК цефтриаксону для окремих цільових видів (тобто відсоток $T > \text{МІК}$).

Показання

Лікарський засіб показаний для лікування нижчезазначених інфекцій у дорослих та дітей, включаючи доношених новонароджених (від народження):

- бактеріальний менінгіт;
- позалікарняна пневмонія;
- госпітальна пневмонія;

- гострий середній отит;
- внутрішньочеревні інфекції;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);
- інфекції кісток і суглобів;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- гонорея;
- сифіліс
- бактеріальний ендокардит.

Лікарський засіб 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 у місці хірургічного втручання;
- ведення пацієнтів із нейтропенією, у яких розвинулася гарячка з підозрою на бактеріальну інфекцію;
- лікування пацієнтів з бактеріємією, яка виникла у зв'язку з будь-якою із вищезазначених інфекцій або якщо є підозра на будь-яку із вищезазначених інфекцій.

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

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

Протипоказання

Підвищена чутливість до цефтриаксону або до будь-якого іншого цефалоспорину.

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

Застосування цефтриаксону протипоказано:

- недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження)*;
- доношеним новонародженим (віком ≤ 28 днів):

- із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубіну, імовірно, порушене*;
- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальційвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» та «Несумісність»).

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

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовують як розчинник (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання.

Розчини цефтриаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Розчинники, що містять кальцій

Розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, не слід використовувати для відновлення лікарського засобу у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону також можуть утворюватися при змішуванні цефтриаксону з кальційвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, у тому числі з кальційвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції», «Несумісність»).

Пероральні антикоагулянти

При одночасному застосуванні цефтриаксону з пероральними антикоагулянтами може посилюватися їх ефект та підвищуватися ризик кровотечі. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується здійснювати частий моніторинг міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) та належним чином коригувати дозу антикоагулянтів як під час, так і після терапії цефтриаксоном (див. розділ «Побічні реакції»).

Аміноглікозиди

Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при одночасному застосуванні із цефалоспоринами. У разі одночасного застосування цих засобів слід ретельно дотримуватися рекомендацій із моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

Хлорамфенікол

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

Кальційвмісні препарати

Не було зареєстровано випадків взаємодії між цефтриаксоном та кальційвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення та кальційвмісними препаратами (для внутрішньовенного або перорального застосування).

Діуретики

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

Пробенецид

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.

Вплив на результати лабораторних досліджень

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

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

Подібним чином, при визначенні глюкози в сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибнопозитивними. З цієї причини у період застосування цефтриаксону слід визначати рівень глюкози в сечі за допомогою ферментних методів.

Особливості застосування

Реакції підвищеної чутливості

Як і при застосуванні всіх бета-лактамних антибіотиків, при застосуванні цефтриаксону повідомляли про випадки серйозних реакцій підвищеної чутливості, іноді з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку тяжких реакцій підвищеної чутливості застосування лікарського засобу слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції підвищеної чутливості до цефтриаксону, інших цефалоспоринів або до інших типів бета-лактамних препаратів. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої підвищеної чутливості до інших бета-лактамних препаратів.

Шкірні реакції

Під час застосування цефтриаксону зареєстровані випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла/токсичний епідермальний некроліз і лікарські реакції з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром)), які можуть бути загрозливими для життя або летальними, однак частота цих реакцій невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакція Яриша-Герксгеймера

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

Взаємодія з лікарськими засобами, що містять кальцій

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

утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно з пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні лікарського засобу пацієнтам будь-якого віку розчин не можна змішувати або вводити одночасно з будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні препаратів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно один після одного за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни чи ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальційвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), можна застосовувати альтернативні антибактеріальні засоби, прийом яких не пов'язаний з подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтриаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтриаксон можна вводити одночасно, 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»).

Застосування дітям

Безпека та ефективність застосування цефтриаксону у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». У дослідженнях було показано, що цефтриаксон, як і деякі інші цефалоспорины, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном плазми крові.

Лікарський засіб протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик імуноопосередкованої гемолітичної анемії

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, у тому числі цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі з летальним наслідком, були зареєстровані в період лікування

цефтриаксоном як у дорослих, так і у дітей.

У разі розвитку анемії слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспорину, та припинити застосування лікарського засобу до встановлення етіології захворювання.

Довготривале лікування

При довготривалому застосуванні лікарського засобу слід регулярно проводити розгорнутий аналіз крові.

Ризик коліту/надмірного росту нечутливих мікроорганізмів

Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на тлі прийому майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обмірковувати припинення застосування лікарського засобу 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 цефтриаксону мікроорганізмами.

Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю

Під час застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на результати серологічних досліджень

При застосуванні цефтриаксону тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтриаксон може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Цефтриаксон може призводити до хибних (знижених) показників рівня глюкози крові при визначенні за допомогою деяких моніторингових систем. Слід

звернутися до інструкції для кожної такої системи. У разі необхідності використати альтернативні тестові методи.

Спектр антибактеріальної активності

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування як монотерапія при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У випадку полімікробних інфекцій, коли серед підозрюваних збудників є резистентні до цефтриаксону мікроорганізми, слід розглянути застосування додаткових антибіотиків.

Застосування лідокаїну

Якщо як розчинник застосовувати розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед застосуванням лікарського засобу 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.

Ризик жовчокам'яної хвороби

У випадку наявності на сонограмі тіней слід зважити на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону. Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала при застосуванні цефтриаксону в дозі 1 г/добу та вище. Лікарський засіб слід з особливою обережністю застосовувати дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону супроводжувалося симптоматикою. При наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування лікарського засобу, спираючись на результати оцінки користі-ризiku конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик жовчного стазу

Під час застосування цефтриаксону зареєстровані випадки панкреатиту, можливо, спричинені непрохідністю жовчних шляхів (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 цефтриаксону.

Ризик нирковокам'яної хвороби

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

Ризик енцефалопатії

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або розладами центральної нервової системи. Якщо підозрюється енцефалопатія, пов'язана із застосуванням цефтриаксону (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування лікарського засобу.

Застереження щодо допоміжних речовин

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

Утилізація лікарського засобу

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Під час застосування цефтриаксону можливе виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, що можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). У разі керування автотранспортом або іншими механізмами слід дотримуватися обережності.

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. У період вагітності, зокрема у І триместрі, лікарський засіб можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

Період годування груддю

Цефтриаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при його застосуванні 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 сенсibiliзації. У період годування груддю слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування лікарського засобу із врахуванням користі від грудного годування 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

Дозування

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

Нижче наведені рекомендовані дози для певних показань. В особливо тяжких випадках слід застосовувати найвищу дозу цефтриаксону із рекомендованого діапазону.

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

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

1-2 г	1 раз на добу	Позалікарняна пневмонія Гостре ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)
2 г	1 раз на добу	Госпітальна пневмонія Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин Інфекції кісток і суглобів
2-4 г	1 раз на добу	Ведення пацієнтів із нейтропенією, у яких розвинулася гарячка і є підозра на бактеріальну інфекцію Бактеріальний ендокардит Бактеріальний менінгіт

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

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

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

Гострий середній отит

Лікарський засіб може бути застосований внутрішньом'язово у дозі 1-2 г одноразово.

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

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 2 г одноразово перед операцією.

Гонорея

Лікарський засіб застосовувати внутрішньом'язово у дозі 500 мг одноразово.

Сифіліс

Рекомендована доза лікарського засобу становить 0,5-1 г 1 раз на добу зі збільшенням дози до 2 г 1 раз на добу при нейросифілісі протягом 10-14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

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

Лікарський засіб застосовувати у дозі 2 г 1 раз на добу протягом 14-21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Діти

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

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

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

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

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

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

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

Гострий середній отит

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

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 50–80 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

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

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

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

Новонароджені віком 0–14 днів

Цефтриаксон протипоказаний для застосування недоношеним новонародженим віком до 41 тижня з урахуванням внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + календарний вік).

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

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

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

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 50 мг/кг.

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

Гострий середній отит

Для початкового лікування гострого середнього отиту можливе застосування лікарського засобу внутрішньом'язово у дозі 50 мг/кг одноразово.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 20–50 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

Рекомендована доза лікарського засобу становить 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 захворювання. Враховуючи загальні рекомендації щодо антибіотикотерапії, застосування цефтриаксону слід продовжувати протягом 48–72 годин після зникнення гарячки або підтвердження досягнення ерадикації бактеріальної інфекції.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

За умови задовільної функції нирок і печінки пацієнтам літнього віку відсутня необхідність у корекції дозування лікарського засобу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Наявні дані свідчать про відсутність необхідності у корекції дозування пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю в тому випадку, якщо функція нирок не порушена.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із порушеннями ниркової функції відсутня необхідність у корекції дозування лікарського засобу в тому випадку, якщо печінки не порушена. Лише в разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза цефтриаксону не має перевищувати 2 г.

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

Пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки і нирок

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

Спосіб введення

Внутрішньом'язове введення

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

Якщо лідокаїн застосовувати як розчинник, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (див. розділ «Протипоказання»). Рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Внутрішньовенне введення

Цефтриаксон можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю не менше 30 хвилин (шлях, якому віддається перевага) або шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції тривалістю більше 5 хвилин. Внутрішньовенне переривчасте введення слід здійснювати протягом 5 хвилин, переважно у великі вени. Внутрішньовенні дози по 50 мг/кг або більше слід вводити шляхом інфузії немовлятам і дітям віком до 12 років. Новонародженим внутрішньовенні дози слід вводити протягом 60 хвилин з метою зменшення потенційного ризику білірубінової енцефалопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Питання про внутрішньом'язове введення слід розглядати, коли внутрішньовенний шлях введення неможливий або менш прийнятний для пацієнта. Дози, що перевищують 2 г, слід вводити внутрішньовенно.

Цефтриаксон протипоказаний новонародженим (≤ 28 днів), якщо їм потрібне (або очікується, що буде потрібне) лікування кальційвмісними внутрішньовенними розчинами, включаючи інфузійні розчини, які містять кальцій, такі як парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Протипоказання»).

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксону у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Тому не можна змішувати або одночасно вводити цефтриаксон з розчинами, які містять кальцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Несумісність»).

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

Правила приготування розчину

Для внутрішньом'язової ін'єкції слід розчинити:

- 0,5 г у 2 мл розчину лідокаїну 1 %;
- 1 г у 3,5 мл розчину лідокаїну 1 %.

Для внутрішньовенної ін'єкції слід розчинити:

- 0,5 г у 5 мл води для ін'єкцій;
- 1 г у 10 мл води для ін'єкцій.

Рекомендується використовувати свіжоприготований розчин для ін'єкцій.

Приготований розчин (з розчинником лідокаїну гідрохлоридом 1 %) стабільний протягом 24 годин при зберіганні при температурі 2–8 °С або протягом 6 годин при зберіганні при температурі 15–25 °С.

Не слід змішувати розчин цефтриаксону в одному і тому ж шприці з будь-якими іншими препаратами, крім 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду (тільки для внутрішньом'язових ін'єкцій).

Необхідно промивати інфузійну лінію після кожного застосування.

Діти

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

Передозування

У разі передозування цефтриаксону може спостерігатися нудота, блювання, діарея.

У разі передозування слід проводити симптоматичну терапію. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз не зменшать надмірні концентрації цефтриаксону у плазмі крові. Специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції

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

Частоту виникнення побічних реакцій на цефтриаксон визначали за даними клінічних досліджень. За частотою побічні реакції класифіковані таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту неможливо оцінити на підставі наявних даних).

Інфекції та інвазії:

нечасто – грибкові інфекції статевих органів; рідко – псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – суперінфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

часто – еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія; нечасто – гранулоцитопенія, анемія, розлади коагуляції; невідомо – гемолітична анемія (див. розділ «Особливості застосування»), агранулоцитоз.

З боку імунної системи:

невідомо – анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, підвищена чутливість (див. розділ «Особливості застосування»), реакція Яриша-Герксгеймера (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль, запаморочення; рідко – енцефалопатія; невідомо – судоми.

З боку органів слуху і рівноваги:

невідомо – вертиго.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:

рідко – бронхоспазм.

З боку травного тракту:

часто – рідкі випорожнення, діарея (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – нудота, блювання; невідомо – панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»), стоматит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення рівня печінкових ферментів; невідомо – преципітати у жовчному міхурі (див. розділ «Особливості застосування»), ядерна жовтяниця, гепатит¹, холестатичний гепатит^{1, 2}.

З боку шкіри і підшкірних тканин:

часто – висипання; нечасто – свербіж; рідко – кропив'янка; невідомо – синдром Стівенса-Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»), токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»), мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної системи:

рідко – гематурія, глюкозурія; невідомо – олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

Загальні розлади та стан місця введення:

нечасто – флебіт, біль у місці ін'єкції, гарячка; рідко – набряк, озноб.

Дані лабораторних аналізів:

нечасто – підвищення рівня креатиніну у плазмі крові; невідомо – хибнопозитивні результати тесту Кумбса (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), хибнопозитивні результати неферментних методів визначення глюкози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

1 - Зазвичай має оборотний характер при припиненні застосування цефтриаксону.

2 - Див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій

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 побічних реакцій, іноді з летальним наслідком, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтриаксон та препарати кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтриаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком їх малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози цефтриаксону (наприклад, ≥ 80 мг/кг/добу) або загальні дози понад 10 грамів, а також мали додаткові фактори ризику (наприклад, обмежене споживання рідини або постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості або у хворих у стані зневоднення. Преципітати можуть супроводжуватися симптомами або бути асимптоматичними, можуть призводити до ниркової недостатності та анурії і зникають після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким цефтриаксон вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні цефтриаксону була різною: у деяких дослідженнях – понад 30 %. При повільному введенні цефтриаксону (протягом 20–30 хвилин) частота утворення преципітатів, очевидно, нижча. Утворення преципітатів зазвичай не супроводжується симптомами, але у рідкісних випадках виникали такі клінічні симптоми як біль, нудота і блювання. В таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризiku при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності

Препарат Ротацеф – 3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі 15–25 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Приготований розчин стабільний протягом 24 годин при температурі 2-8 °C або протягом 6 годин при температурі 15–25 °C.

Несумісність

Згідно з літературними даними, розчин цефтриаксону несумісний з розчинами амсакрину, ванкоміцину, флуконазолу та аміноглікозидів.

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

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

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

При застосуванні цефтриаксону у комбінації з іншим антибіотиком розчини вводити через окремі шприци або в окремих розчинах для інфузій.

Упаковка

1 флакон у комплекті з 1 ампулою розчинника (розчин лідокаїну гідрохлориду 1% – 3,5 мл) у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Зентіва Саглік Урунлери Сан. ве Тідж. А. Ш., Туреччина

Джерело інструкції

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