

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.01.2019 № 231
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13736/01/01
UA/13736/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФТРАКТАМ
(CEFTRASTAM)

Склад:

діючі речовини: цефтріаксон, сульбактам;

1 флакон містить цефтріаксону (у вигляді натрієвої солі стерильної) 500 мг або 1000 мг та сульбактаму (у вигляді натрієвої солі стерильної) 250 мг або 500 мг відповідно.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок від білого до світло-жовтого кольору, злегка гігроскопічний.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорини третього покоління. Цефтріаксон, комбінації.
Код АТХ J01D D54.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтрактам – комбінований препарат, що містить:

- цефтріаксон (цефалоспорин третього покоління), який має широкий спектр дії щодо чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани;

- сульбактам – є необоротним інгібітором більшості основних бета-лактамаз, що продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами. Він чинить значну антибактеріальну дію лише щодо *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides* spp., *Branhamella catarrhalis* *Pseudomonas* *serasia*. Сульбактам синергічно взаємодіє з пеніцилінами та цефалоспоринами, а також зв'язується з деякими білками, що інактивують пеніцилін, тому деякі чутливі штами проявляють підвищену чутливість до комбінації порівняно з монопрепаратом бета-лактамного антибіотика.

Цефтрактам активний щодо (включаючи бета-лактамазопродукуючі резистентні штами):

- грампозитивних (аеробів): *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі штами), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний, групи В), бета-гемолітичні стрептококи (крім груп А, В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Необхідно враховувати, що метицилінстійкі штами *Staphylococcus* spp., а також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes* резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтріаксону;

- грамнегативних (аеробів): *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалігеноподібні бактерії, *Citrobacter diversus* (у тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* spp. (інші),

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Haemophilus ducreyi, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалася *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas spp.* (інші), *Providentia rettgeri*, *Providentia spp.* (інші), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоїдні), *Serratia marcescens*, *Serratia spp.* (інші), *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (інші).

Цефтракам, як і цефтріаксон, застосовують для лікування гонореї та сифілісу, оскільки *Treponema pallidum* чутлива до цефтріаксону *in vitro* і в експериментах на тваринах, а клінічні випробування показують, що цефтріаксон має високу ефективність щодо первинного та вторинного сифілісу;

- анаеробів: *Bacteroides spp.* (у т. ч. деякі штами *B. fragilis*.), *Clostridium spp.* (крім *C. difficile*), *Fusobacterium spp.* (за винятком *F. mortiferum* та *F. varium*), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалася *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

Примітка. Багато штамів бета-лактамазоутворювальних *Bacteroides spp.*, зокрема *B. fragilis*, а також *Clostridium difficile*, стійкі до цефтріаксону.

Оскільки основною діючою речовиною препарату є цефтріаксон, чутливість до Цефтракаму визначають за чутливістю до цефтріаксону, яку можна визначати диско-дифузійним методом або методом серійних розведень на агарі чи бульйоні.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтріаксону має нелінійний характер. Усі основні фармакокінетичні параметри, за винятком періоду напіввиведення ($T_{1/2}$), є дозозалежними.

Абсорбція: після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація досягається через 2-3 години. Біодоступність препарату після внутрішньом'язового введення становить 100 % (по цефтріаксону).

Після введення у дозі 1-2 г цефтріаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Після внутрішньовенного застосування цефтріаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

Цефтріаксон оборотно зв'язується з альбуміном. Завдяки меншій концентрації альбуміну у тканинній рідині доля вільного цефтріаксону в ній вища, ніж у плазмі крові. Максимальна концентрація (C_{max}) у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення і становить у середньому 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтріаксону у спинномозковій рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – приблизно 4 %. У хворих на менінгіт дорослих через 2-24 години після введення дози 50 мг/кг маси тіла концентрації цефтріаксону у спинномозковій рідині у багато разів перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для найпоширеніших збудників менінгіту.

Цефтріаксон проходить крізь плацентарний бар'єр і в малих концентраціях проникає у грудне молоко.

Цефтріаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється на неактивні метаболіти під дією кишкової флори. 50-60 % цефтріаксону виводиться у незміненому вигляді з сечею, а 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтріаксону у дорослих становить приблизно 8 годин. Загальний кліренс у плазмі крові становить 10-22 мл/хв, нирковий кліренс – від 5 до 12 мл/хв. У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70 % дози. У грудних дітей у перші 8 днів життя, а також у людей літнього віку (від 75 років) період напіввиведення в середньому у 2 рази довший. У хворих із порушенням функції нирок або печінки фармакокінетика препарату змінюється незначно, відзначається лише невелике збільшення періоду напіввиведення. При порушеннях тільки функції нирок збільшується доля цефтріаксону, виведеного з жовчю, при порушеннях тільки функції печінки – доля цефтріаксону, виведеного нирками.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції нижніх відділів дихальних шляхів;
- гострий бактеріальний отит середнього вуха;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції нирок та сечовивідних шляхів;
- інфекції кісток і суглобів;
- септицемія;
- інфекції органів черевної порожнини (у т.ч. перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і травного тракту);
- бактеріальний менінгіт;
- гонорея;
- профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

При призначенні Цефтраксаму необхідно дотримуватися офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до цефтріаксону, сульбаксаму, до будь-якого антибіотику цефалоспоринового ряду, до лідокаїну (внутрішньом'язове введення).
- Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів, карбапенемів).
- Захворювання травного тракту в анамнезі, особливо неспецифічний виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із застосуванням антибактеріальних препаратів.
- Недоношені новонароджені віком до 41 тижня з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + календарний вік)*.
- Доношені новонароджені (до 28 днів життя):
 - з гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією, ацидозом (при цих станах зв'язування білірубіну з білками крові знижується)*;
 - при потребі (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або кальцієвмісних розчинів через ризик утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію у легенях та нирках (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

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

Розчини цефтріаксону/сульбаксаму, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати кальцію. Через ризик виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону не слід застосовувати кальцієвмісні розчини, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для відновлення препарату у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення.

Преципітати цефтріаксону-кальцію також можуть утворюватися при змішуванні цефтріаксону із кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтріаксон не можна вводити одночасно із внутрішньовенними кальцієвмісними розчинами, в т.ч. із кальцієвмісними

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак, за винятком новонароджених, цефтріаксон і кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити інфузійну систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми крові дорослих та плазми пуповинної крові новонароджених було показано, що у новонароджених існує підвищений ризик утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Немає повідомлень про взаємодію між цефтріаксоном і пероральними кальцієвмісними препаратами, про взаємодію між цефтріаксоном при внутрішньов'язовому застосуванні та кальцієвмісними препаратами, які застосовують внутрішньовенно чи перорально.

Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (такі як варфарин). Підвищення ризику кровотеч. Посилення ефекту антагоністів вітаміну К. Рекомендується частий контроль міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) і відповідне коригування доз антагоністів вітаміну К під час та після застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»).

Аміноглікозиди. Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні з цефалоспоринами. В таких випадках у клінічній практиці слід ретельно моніторувати рівень аміноглікозидів і функцію нирок.

За необхідності комбінованого лікування слід вводити їх окремо у різні місця і не змішувати в одному шприці або в одному розчині для інфузії через фізико-хімічну несумісність.

Бактеріостатичні антибіотики (хлорамфенікол, тетрацикліни). Можливе зниження бактерицидного ефекту цефтріаксону.

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

Інші бета-лактамі антибіотики. Можливий розвиток перехресних алергічних реакцій.

Петльові діуретики. При одночасному застосуванні високих доз цефтріаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду) порушень функції нирок не спостерігалось.

Пробенецид. Не впливає на тубулярну секрецію цефтріаксону (на відміну від інших цефалоспоринів).

Гормональні контрацептиви. Як і при застосуванні інших антибіотиків, знижується ефективність гормональних контрацептивів, тому рекомендується використовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після його завершення.

Етанол. Не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму. Цефтріаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла спричинити непереносимість етанолу або кровотечу, що властиво деяким іншим цефалоспоринам.

Подібно до інших антибіотиків, цефтріаксон може знижувати терапевтичний ефект *вакцини проти тифу*, проте такий ефект поширюється лише на *ослаблений штам Ty21*.

Речовини, що використовуються при лабораторних аналізах. Можливий хибнопозитивний результат реакції на глюкозу в сечі при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга. З цієї причини під час застосування цефтріаксону слід визначати рівень глюкози у сечі ферментними методами.

У пацієнтів, які застосовують цефтріаксон, можливі хибнопозитивні результати тесту Кумбса. Цефтріаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію.

Розчин Цефтраксаму несумісний і його не слід змішувати в одній ємності або одночасно вводити з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аміноглікозидами.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів та бета-лактамних антибіотиків, були повідомлення про випадки тяжких гострих реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок), іноді з летальним наслідком, навіть якщо у докладному анамнезі не було відповідних вказівок. Реакції

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку таких реакцій застосування препарату слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів.

Перед початком лікування слід з'ясувати, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтріаксону, інших цефалоспоринів або будь-якого іншого типу бета-лактамних препаратів. Слід з обережністю призначати цефтріаксон пацієнтам з нетяжкою гіперчутливістю до інших бета-лактамних препаратів в анамнезі. Імовірність анафілактичних реакцій підвищується у пацієнтів з анафілаксією в анамнезі, з реакціями гіперчутливості до різних алергенів. З обережністю застосовувати пацієнтам зі схильністю до алергічних діатезів.

При застосуванні цефтріаксону зареєстровані випадки таких тяжких побічних реакцій з боку шкіри як синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз) та DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами), які можуть становити загрозу життю або мати летальний наслідок; однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакція Яриша-Герксгеймера.

У деяких пацієнтів із інфекціями, спричиненими спірохетами, може розвинутися реакція Яриша-Герксгеймера невдовзі після початку лікування цефтріаксоном. Реакція Яриша-Герксгеймера є зазвичай самообмежувальним станом або ж може потребувати симптоматичного лікування. Якщо розвинулася така реакція, лікування антибіотиком припиняти не слід.

Протромбіновий час.

Цефтріаксон може збільшувати протромбіновий час, тому пацієнтам із порушенням синтезу або недостатністю вітаміну К (наприклад, у разі хронічних захворювань печінки, якщо пацієнт літнього віку, внаслідок недоїдання), а також пацієнтам, які отримували тривалу терапію антикоагулянтами, що передувала призначенню Цефтраксаму, слід контролювати протромбіновий час та при його збільшенні до початку або під час терапії препаратом призначати вітамін К (10 мг/тиждень).

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

Про випадки антибіотик-асоційованого коліту/псевдомембранозного коліту були повідомлення при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи цефтріаксон/сульбактам. Тяжкість проявів може коливатися від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних засобів пригнічує нормальну флору товстого кишечника, що призводить до посиленого росту *C. difficile*. *C. difficile* продукує токсини А та В, що, у свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Штами *C. difficile*, що надмірно продукують токсини, підвищують захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії і потребувати колектомії. Тому важливо розглядати можливість даного діагнозу в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотика виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *C. difficile*, може виникати впродовж 2-х місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів. Слід розглянути необхідність припинення терапії цефтріаксоном/сульбактамом та застосування специфічної терапії проти *C. difficile*. За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *C. difficile*, та хірургічне обстеження. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можливий розвиток суперінфекції, спричиненої нечутливими до препарату мікроорганізмами.

При тривалому застосуванні антибіотика можливі труднощі у контролюванні нечутливих до препарату мікроорганізмів. У зв'язку з цим необхідний ретельний нагляд за пацієнтами. При виникненні суперінфекції необхідно вжити відповідні заходи.

Жовчокам'яна хвороба.

Після застосування препарату, зазвичай у дозах, що перевищують стандартні рекомендовані, при ультразвуковому дослідженні жовчного міхура можуть спостерігатися тіні, що помилково

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

сприймаються за камені. Це преципітати кальцієвої солі цефтріаксону, що зникають після завершення або припинення терапії цефтріаксоном. Зрідка утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону супроводжувалося симптоматикою. За наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування. Лікар має розглянути питання про припинення застосування препарату, зважаючи на результати оцінки співвідношення користь/ризик у кожному конкретному випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Жовчний стаз.

При застосуванні цефтріаксону були зареєстровані випадки панкреатиту, можливо, спричинені обструкцією жовчних шляхів. Більшість пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та біліарного сладжу, такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба, повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що тригером або кофактором цього ускладнення може бути утворення в жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування цефтріаксону/сульбактаму.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після відміни цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»). За наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування препарату пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, зважаючи на результати оцінки співвідношення користь/ризик у кожному конкретному випадку.

Діти.

Безпека та ефективність цефтріаксону/сульбактаму у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». Цефтріаксон, що входить до складу препарату, може витіснити білірубін зі зв'язку з сироватковим альбуміном.

Цефтріаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим з ризиком розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Тяжка ниркова та печінкова недостатність.

У випадку тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів із порушеною функцією нирок, за умов нормальної функції печінки, дозу Цефтрактаму зменшувати не потрібно. При нирковій недостатності (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв) необхідно, щоб добова доза цефтріаксону не перевищувала 2 г.

У пацієнтів із порушеною функцією печінки, за умов збереження функції нирок, дозу Цефтрактаму зменшувати немає необхідності.

У випадках одночасної тяжкої патології печінки і нирок концентрацію цефтріаксону у сироватці крові необхідно регулярно контролювати. У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату після проведення цієї процедури змінювати немає необхідності.

Слід бути обережним при застосуванні цефтріаксону пацієнтам із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди та діуретики.

Взаємодія з кальцієвмісними препаратами.

Описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у легенях та нирках із летальним наслідком у недоношених та доношених немовлят віком до 1 місяця. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтріаксон і кальцій вводили в 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 цефтріаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонароджені мають підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону порівняно з пацієнтами інших вікових груп.

Пацієнтам будь-якого віку цефтріаксон не слід змішувати або одночасно вводити разом з будь-якими кальцієвмісними внутрішньовенними розчинами, навіть при використанні різних інфузійних систем або при введенні препаратів у різні інфузійні ділянки.

Однак дітям віком від 28 днів цефтріаксон та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки

узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

тіла або заміни/ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітатів. Пацієнтам, які потребують безперервних інфузій кальцієвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), лікар може призначити альтернативне антибактеріальне лікування, не пов'язане з подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтріаксону пацієнтам, які потребують ППХ, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтріаксон можна вводити одночасно, але через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Крім того, введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтріаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

Були повідомлення про випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії у пацієнтів, які отримували цефалоспорины, включаючи цефтріаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії (в т.ч. з летальним наслідком) були зареєстровані впродовж лікування цефтріаксоном як у дорослих, так і у дітей. У разі розвитку анемії під час лікування препаратом слід розглянути можливість даного діагнозу та відмінити антибіотик до визначення етіології анемії.

Тривале лікування.

Впродовж тривалого лікування препаратом рекомендується регулярно контролювати розгорнутий аналіз крові.

Натрій.

Цефтріаксону натрієва сіль та сульбактаму натрієва сіль містять натрій, що необхідно врахувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Вплив на результати серологічних досліджень.

При застосуванні цефтріаксону/сульбактаму тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтріаксон може спричиняти хибнопозитивні результати при проведенні проби на галактоземію, при визначенні глюкози у сечі неферментними методами. Тому впродовж лікування препаратом рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування лідокаїну.

Якщо розчин лідокаїну застосовувати як розчинник, препарат можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену в інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

Енцефалопатія.

Повідомлялося про розвиток енцефалопатії при застосуванні цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або розладами центральної нервової системи. Якщо є підозра на цефтріаксон-асоційовану енцефалопатію (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування цефтріаксону.

Утилізація лікарського засобу.

Надходження лікарського засобу у навколишнє 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цефтріаксон і сульбактам проникають через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування його вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток. У період вагітності, зокрема у I триместрі, препарат можна застосовувати, тільки якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю.

Цефтріаксон проникає у грудне молоко в низьких концентраціях, але при застосуванні препарату в 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. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтріаксону з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі від терапії для жінки.

Фертильність.

У дослідженнях репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Відповідних досліджень цефтріаксону/сульбактаму не проводили. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій як запаморочення препарат може впливати на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Перед початком терапії необхідно виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика та до лідокаїну (в разі внутрішньом'язового способу введення), зробивши шкірну пробу.

Добова доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 1,5-3 г препарату Цефтракам (1-2 г у перерахуванні на цефтріаксон) 1 раз на добу (кожні 24 години). У тяжких випадках або при інфекціях, збудники яких мають знижену чутливість до цефтріаксону, добову дозу Цефтракаму можна збільшувати до 6 г (4 г цефтріаксону).

Новонароджених, немовлята та діти віком до 12 років.

Нижче наводяться рекомендовані дози для застосування 1 раз на добу.

- Для новонароджених (віком до 14 днів): 20-50 мг/кг маси тіла (за цефтріаксоном) вводити 1 раз на добу протягом щонайменше 60 хвилин для попередження витіснення білірубіну зі зв'язку з альбумінами крові та зменшення потенційного ризику білірубінової енцефалопатії. Добова доза не повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла (за цефтріаксоном).

Цефтріаксон протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів при необхідності (або очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі постійні внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону (див розділ «Протипоказання»).

- Для новонароджених віком від 15 днів та дітей віком до 12 років: 20-80 мг/кг маси тіла (за цефтріаксоном) 1 раз на добу.

Дітям з масою тіла понад 50 кг призначати дози, як для дорослих.

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг маси тіла (за цефтріаксоном) або вищі слід вводити повільно, протягом 30-60 хвилин, шляхом краплинної інфузії.

Загальна добова доза для дітей не має перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Для пацієнтів літнього віку дози відповідають дозам для дорослих за умови задовільної функції печінки та нирок.

Тривалість лікування Цефтракамом залежить від перебігу захворювання. Застосування препарату повинно тривати (як і будь-яка антибіотикотерапія) як мінімум ще 48-72 години після нормалізації температури тіла і підтвердження відсутності збудника результатами бактеріологічного аналізу.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Комбінована терапія. Існують дані щодо синергізму при одночасному застосуванні цефтріаксону та аміноглікозидів відносно багатьох грамнегативних мікроорганізмів, тому їх можна застосовувати при тяжких, загрозливих для життя інфекціях, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Але при цьому слід зважати на те, що підвищена ефективність таких комбінацій не завжди передбачувана. Через фізичну несумісність цефтріаксону та аміноглікозидів їх слід вводити роздільно у рекомендованих для них дозах.

Дозування в особливих випадках

При **бактеріальному менінгіті** у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування слід розпочинати з дози 100 мг/кг маси тіла (але не більше 4 г за цефтріаксоном) 1 раз на добу. Після ідентифікації збудника та визначення його чутливості дозу можна відповідно зменшити.

Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів
<i>Enterobacteriaceae</i>	10-14 днів

Для лікування **гонореї** (спричиненої штамами, що утворюють або не утворюють пеніциліназу) рекомендується призначати одноразову дозу 250 мг внутрішньом'язово (за цефтріаксоном).

Для **профілактики післяопераційних ускладнень** вводити одноразово за 30-90 хвилин до початку операції 1,5-3 г Цефтраксаму (1-2 г цефтріаксону) залежно від ступеня небезпеки зараження. При операціях на товстій і прямій кишці одночасно (але роздільно) слід вводити препарат одного з 5-нітроїмідазолів (наприклад, орнідазол).

Пацієнтам із **порушенням функції нирок** при нормальній функції печінки немає необхідності зменшувати дозу препарату. Лише в разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза Цефтраксаму не повинна перевищувати 3 г (2 г цефтріаксону).

Пацієнти, які знаходяться на **гемодіалізі**, не потребують додаткового введення препарату після діалізу. Слід контролювати концентрацію цефтріаксону у сироватці крові для можливої корекції дози, оскільки у цих пацієнтів може знижуватися швидкість його виведення.

Добова доза Цефтраксаму для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, не повинна перевищувати 3 г (2 г цефтріаксону).

Пацієнтам із **порушенням функції печінки** при нормальній функції нирок немає необхідності зменшувати дозу.

При **одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності** слід регулярно визначати концентрацію цефтріаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності, оскільки рівень його виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

Приготування розчинів

Розчини слід готувати безпосередньо перед застосуванням. Після додавання розчинника потрібно візуально оцінити повноту розчинення. Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі (або протягом 24 годин при температурі 5 °C). Залежно від концентрації і тривалості зберігання колір розчинів може варіювати від блідо-жовтого до бурштинового. Ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Для **внутрішньом'язової ін'єкції** вміст флакона слід розчинити у 5 мл стерильної води для ін'єкцій або в 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну. Розчин потрібно вводити глибоко в середину відносно великої м'язової маси, не більше 1 г (у перерахуванні на цефтріаксон) в одну сидницю.

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно! (див. розділ «Протипоказання»). Для детальної інформації необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Застосування лідокаїну передбачає попереднє проведення проби для визначення індивідуальної чутливості до цього лікарського засобу.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Для внутрішньовенних ін'єкцій вміст флакона слід розчинити у 10 мл води для ін'єкцій та повільно вводити (2-4 хвилини).

Внутрішньовенна інфузія повинна тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину вміст флакона слід розчинити у 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, що не містять іонів кальцію:

- 5 % розчин глюкози;
- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 0,45 % розчин натрію хлориду;
- 5 % розчин глюкози + 0,225 % розчин натрію хлориду;
- 5 % розчин глюкози + 0,9 % розчин натрію хлориду;
- вода для ін'єкцій.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для відновлення Цефтраксаму у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки можливе утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію. Виникнення преципітатів цефтріаксону-кальцію також можливе при змішуванні Цефтраксаму з кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Таким чином, Цефтраксам не можна вводити внутрішньовенно одночасно з кальцієвмісними розчинами, в т.ч. із кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування. Однак, за винятком новонароджених, Цефтраксам та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

Новонародженим віком ≤ 28 днів протипоказаний для застосування при необхідності (або очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону (див. «Спосіб застосування та дози»).

У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, що спричинили летальний наслідок при одночасному введенні цефтріаксону та препаратів кальцію. У деяких із цих випадків застосовували ті ж самі інфузійні системи для внутрішньовенного введення для цефтріаксону та розчинів, які містять кальцій, і в деяких інфузійних системах для внутрішньовенного введення спостерігалось виникнення преципітатів.

Передозування.

Симптоми. Існує обмежена інформація про випадки передозування. У разі передозування можливе посилення проявів побічних реакцій.

Лікування. Слід проводити симптоматичну терапію. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз не ефективні. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: можливий розвиток суперінфекції (вторинні грибові інфекції, у т.ч. кандидомікоз, мікоз статевих органів та інфекції, спричинені резистентними мікроорганізмами).

Травний тракт: рідкі випорожнення/діарея, нудота, блювання, метеоризм, стоматит, глосит, дисгевзія, шлунково-кишкова кровотеча; панкреатит (можливо, через обструкцію жовчних шляхів преципітатами кальцієвої солі цефтріаксону), псевдомембранозний ентероколіт.

Гепатобіліарна система: псевдохолелітіаз жовчного міхура, преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, оборотний холелітіаз у дітей; підвищення активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази в плазмі крові, гіпербілірубінемія, гепатит¹, холестатичний гепатит^{1,2}, ядерна жовтяниця.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Система кровотворення: еозинофілія, лейкопенія, лейкоцитоз, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гранулоцитопенія, базофілія, анемія, включаючи гемолітичну анемію, подовження/скорочення протромбінового часу, коагулопатії, епістаксис, гіпопротромбінемія, агранулоцитоз. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

Імунна система: реакції гіперчутливості, в т.ч. анафілактичні реакції (в т.ч. анафілактичний шок), анафілактоїдні реакції, сироваткова хвороба, реакція Яриша-Герксгеймера.

Нервова система: головний біль, запаморочення, тремор, судоми, енцефалопатія.

Органи слуху і рівноваги: вертиго.

Сечовидільна система: підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, циліндрурія, глюкозурія, гематурія, олігурія, інтерстиціальний нефрит.

Шкіра та підшкірна клітковина: шкірні висипання, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки, включаючи ангіоневротичний набряк, екзантема, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Серцево-судинні розлади: підвищення/зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття, синдром Коуніса.

Дихальні розлади: задишка, бронхоспазм.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: озноб, пропасниця, слабкість; при внутрішньовенному введенні – флебіти, болючість, ущільнення по ходу вени. При внутрішньом'язовому введенні – болючість у місці введення. Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Вплив на результати лабораторних аналізів: можуть відзначатися хибнопозитивні результати реакції Кумбса, проби на галактоземію, при визначенні глюкози в сечі неферментними методами. Під час лікування Цефтраксомом глюкозурію при необхідності слід визначати лише ферментним методом.

Випадки діареї після застосування цефтріаксону/сульбактаму можуть бути пов'язані із надмірним ростом *Clostridium difficile*. Тактика лікування має включати введення адекватної кількості рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

¹Зазвичай має оборотний характер при припиненні прийому цефтріаксону

²Див. розділ «Особливості застосування»

Преципітати кальцієвої солі цефтріаксону.

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

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (≥ 80 мг/кг/добу), або при кумулятивній дозі понад 10 г та які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, дегідратація, обмеження рухливості, постільний режим). Утворення преципітатів може супроводжуватися симптомами або бути безсимптомним, може призводити до ниркової недостатності, що зазвичай зникає після припинення застосування цефтріаксону.

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким препарат вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень цефтріаксону, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні була різною, у деяких дослідженнях – понад 30 %. При повільному введенні препарату (впродовж 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтріаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Фармацевтично несумісний з іншими антимікробними засобами. Не допускається змішувати розчин препарату в одній ємності з іншими антибіотиками, з розчинами, які містять кальцій (такими як розчини Гартмана та Рінгера, як розчини для повного парентерального харчування через ризик утворення преципітатів) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом, лабеталолом, аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

Упаковка. Порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг/250 мг або 1000 мг/500 мг у флаконі; по 1 флакону; по 1 флакону в пачці; по 5 флаконів у касеті, 1 касета в пеналі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду. 05.09.2024



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Текст узгоджено Комітетом ДЗ 25.09.2024