

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## Лораксон (Loraxone®)

### **Склад:**

діюча речовина: цефтриаксон;

1 флакон містить цефтриаксон натрію у кількості, що відповідає цефтриаксону 500 мг або 1000 мг.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

### **Фармакотерапевтична група.**

Протимікробні засоби для системного застосування. Інші  $\beta$ -лактамі антибіотики. Цефалоспорини III покоління. Цефтриаксон.

Код АТС J01D D04.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лораксон застосовується для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла і носа;
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту);
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції статевих органів, включаючи гонорею;
- сепсис;
- інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, а також ранові інфекції;
- інфекції у хворих з ослабленим імунним захистом;
- менінгіт;
- дисемінований бореліоз Лайма (ранні та пізні стадії захворювання).

Передопераційна профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях на органах шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, сечовивідних шляхів і під час гінекологічних процедур, але лише у випадках потенційної або відомої контамінації.

При призначенні Лораксону необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та зокрема рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

#### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до цефалоспоринів. При наявності у хворого підвищеної чутливості до пеніциліну слід врахувати можливість перехресної алергічної реакції до Лораксону.

Лораксон протипоказаний у недоношених дітей віком 41 тиждень з урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження).

Гіпербілірубінемія у новонароджених та недоношених. У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що може призвести до ризику розвитку енцефалопатії, спричиненої білірубіном.

Лораксон протипоказаний новонародженим віком  $\leq 28$  днів для застосування при необхідності (чи 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 цефтриаксону (див. «Спосіб застосування та дози»).

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

*Ні в якому разі не можна застосовувати Лораксон з кальційвмісними розчинами (розчин Рінгера тощо)! Кальційвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону.*

### **Спосіб застосування та дози.**

*Дорослим і дітям віком від 12 років:* зазвичай призначають 1-2 г Лораксону 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтриаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г.

#### *Дітям*

*Новонароджені, немовлята і діти віком до 12 років*

*Новонароджені (до 2 тижнів):* 20-50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Зважаючи на недорозвиненість ферментної системи, добова доза не має перевищувати 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Лораксон протипоказаний для застосування новонародженим віком  $\leq 28$  днів при необхідності (чи 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 цефтриаксону.

*Новонароджені та діти віком від 15 днів до 12 років:* 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

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

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг або вищі слід вводити шляхом інфузії протягом принаймні 30 хвилин.

#### *Хворим літнього віку*

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

#### *Тривалість лікування*

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як прийнято при терапії антибіотиками, хворим слід продовжувати приймати Лораксон ще протягом як мінімум

48-72 годин після того, як температура нормалізується та аналізи покажуть відсутність збудників.

#### *Комбінована терапія*

Дослідження показали, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між Лораксоном та аміноглікозидами. Незважаючи на те, що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід мати на увазі при наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

#### *Дозування в особливих випадках*

##### *Менінгіт*

При бактеріальному менінгіті немовлятам і дітям віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинати з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, 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

*Бореліоз Лайма:* дорослим та дітям – 50 мг/кг (найвища добова доза – 2 г) 1 раз на добу протягом 14 днів.

##### *Гонорея*

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

##### *Профілактика інфекцій у хірургії*

Для профілактики післяопераційних інфекцій у хірургії рекомендується – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1-2 г Лораксону за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення Лораксону та одного з 5-нітроїмідазолів, наприклад, орнідазолу.

##### *Ниркова та печінкова недостатність*

У хворих із порушеннями функції нирок немає необхідності знижувати дозу, якщо функція печінки залишається нормальною.

У хворих із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу, якщо функція нирок залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не має перевищувати 2 г. У хворих із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу, якщо функція нирок залишається нормальною. При

одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності.

Хворим, які знаходяться на гемодіалізі, немає потреби у додатковому введенні препарату після діалізу. Слід однак контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові на предмет можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза Лораксону у хворих, які знаходяться на гемодіалізі, не має перевищувати 2 г.

#### *Приготування розчинів*

Готувати розчини безпосередньо перед їх застосуванням.

Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі (або протягом 24 годин при температурі 2-8°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.

#### *Внутрішньом'язова ін'єкція*

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1 г розчинити у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію вводити глибоко у сідничний м'яз. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю.

У разі застосування у якості розчинника лідокаїну необхідно врахувати інформацію з безпеки лідокаїну. Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно.

#### *Внутрішньовенна ін'єкція*

Для внутрішньовенної ін'єкції розчинити 1 г Лораксону у 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (2-4 хвилини).

#### *Внутрішньовенне введення*

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчинити 2 г Лораксону у 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, вільних від іонів кальцію: 0,9 % хлорид натрію, 0,45 % хлорид натрію + 2,5 % глюкоза, 5% глюкоза, 10 % глюкоза, 6 % декстран у розчині глюкози 5 %, 6-10 % гідроксиетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять Лораксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення Лораксону у флаконах чи для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватись при змішуванні Лораксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Лораксон не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### **Побічні реакції.**

Зазвичай Лораксон переноситься добре. При його застосуванні можливі такі побічні явища, які регресували спонтанно або після відміни препарату.

*Інфекції:* мікоз статевих шляхів, вторинні грибкові інфекції та інфекції, викликані резистентними мікроорганізмами.

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи:* еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитоз, гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, розлади коагуляції. Дуже рідко спостерігалися випадки агранулоцитозу (< 500/мм<sup>3</sup>), переважно після застосування загальної дози 20 г чи більше. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Повідомлялося про незначне подовження протромбінового часу.

*Шлунково-кишкові розлади:* діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит; панкреатит, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування. При цьому не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією Лораксону у жовчовивідних шляхах, псевдомембранозний ентероколіт.

*Розлади гепатобілярної системи:* преципітати кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, зворотний холелітаз у дітей. Указані явища рідко спостерігалися у дітей, збільшення рівня печінкових ферментів у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужні фосфатази).

*Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини:* ущільнення у місці введення, висипання, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки, екзантема, ексудативна багатоформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

*Розлади з боку сечовидільної системи:* олігурія, гематурія, глюкозурія, утворення конкрементів у нирках, головним чином у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату ( $\geq 80$  мг/кг на добу), або кумулятивні дози понад 10 г, а також які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Утворення конкрементів у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, яка минає після припинення лікування Лораксоном. Підвищення лужної фосфатази та білірубіну, затемнення на ехограмі жовчного міхура, біліарний сладж або псевдолітаз. Підвищення рівня азоту сечовини крові, циліндрурія.

*Загальні розлади:* головний біль і запаморочення, пропасниця, озноб, психомоторне збудження, судоми, а також анафілактичні або анафілактоїдні реакції.

У поодиноких випадках спостерігаються запальні реакції стінки вени. Їх можна уникнути, застосовуючи повільну ін'єкцію (2-4 хвилини).

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

#### *Взаємодія з кальцієм*

Лораксон не можна призначати одночасно чи змішувати з кальційвмісними розчинами, навіть при застосуванні окремих інфузійних систем. Описана невелика кількість летальних випадків утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону у легенях та нирках новонароджених. У деяких випадках венозні доступи та час введення цефтриаксону та кальційвмісних розчинів були різні.

Були проведені 2 дослідження *in vitro*, у яких вивчалась взаємодія цефтриаксону та кальцію (одне дослідження із застосуванням плазми крові дорослих, інше – із застосуванням плазми крові з пуповини новонароджених). Цефтриаксон у концентрації до 1 мМ (у надлишку концентрації досягались *in vivo* після внутрішньовенного вливання протягом 30 хвилин 2 г цефтриаксону) застосовувалися у комбінації з кальцієм у концентрації до 12 мМ (48 мг/дл). Відновлення цефтриаксону з плазми крові зменшувалося при концентрації кальцію 6 мМ

(24 мг/дл) чи вище у плазмі крові дорослих чи 4 мМ (16 мг/дл) чи вище у плазмі крові новонароджених.

Це може відображати утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

#### *Вплив на результати лабораторних аналізів.*

У поодиноких випадках при лікуванні Лораксоном у хворих можуть відзначатися хибно позитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Лораксон може спричиняти хибно позитивний результат проби на галактоземію. Хибно позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування Лораксоном глюкозурію при необхідності слід визначати лише ферментним методом.

#### *Передозування.*

У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать концентрації препарату.

Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Безпечність застосування цефтриаксону для жінок у період вагітності не вивчалась.

У малих концентраціях цефтриаксон проникає у грудне молоко, тому при призначенні цефтриаксону годування груддю необхідно припинити.

#### *Діти.*

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

#### *Особливості застосування.*

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні Лораксону повідомлялося про випадки анафілактичних реакцій з летальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. Якщо немає відомостей про переносимість цефалоспоринів, рекомендується провести шкірну пробу перед введенням препарату. При виникненні алергічних реакцій Лораксон слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування.

Цефтриаксон може збільшувати протромбінний час. У зв'язку з цим при підозрі на дефіцит вітаміну К необхідно визначити протромбінний час.

На тлі застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і цефтриаксону, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком. Антибактеріальні препарати змінюють нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* продукує токсини А та В, які сприяють розвитку діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*. Штами *Clostridium difficile*, які надмірно продукують токсини, спричиняють підвищену захворюваність та летальність, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробних засобів та потребувати колектомії. Діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, необхідно виключити у всіх пацієнтів під час застосування антибіотиків. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, може виникати протягом двох місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

При підозрі чи підтвердженні діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, необхідно відмінити антибіотикотерапію, яка не впливає на *Clostridium difficile*. За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *Clostridium difficile* та хірургічне обстеження.

Протягом тривалого застосування Лораксон у 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.

Після застосування цефтриаксону зазвичай у дозах, що перевищують стандартні рекомендовані, при ультразвуковому дослідженні жовчного міхура можуть спостерігатися тіні, що помилково сприймаються за камені. Це преципітати кальцієвої солі цефтриаксону, що зникають після завершення чи припинення терапії Лораксоном. Подібні зміни рідко супроводжуються будь-якою симптоматикою. Але в таких випадках рекомендується лише консервативне лікування. Якщо ці явища супроводжуються клінічною симптоматикою, то рішення про відміну препарату приймає лікар.

У хворих, яким вводили Лораксон, описано поодинокі випадки панкреатину, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування. При цьому не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією Лораксону у жовчовивідних шляхах.

Цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові. У зв'язку з цим застосування Лораксону новонародженим з гіпербілірубінемією протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Слід виявляти обережність при застосуванні Лораксону хворим із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди та діуретики.

Цефтриаксон не можна змішувати чи призначати одночасно з кальційвмісними розчинами, навіть при введенні препаратів через різні інфузійні системи. У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію. Про випадки виникнення внутрішньосудинних преципітатів після одночасного застосування цефтриаксону з внутрішньовенними кальційвмісними розчинами також повідомлялося у пацієнтів інших вікових груп. У зв'язку з цим не можна застосовувати кальційвмісні розчини для внутрішньовенного введення новонародженим та пацієнтам інших вікових груп щонайменше протягом 48 годин після введення останньої дози Лораксону (див. розділ «Протипоказання»).

Про випадки виникнення внутрішньосудинних преципітатів після одночасного застосування цефтриаксону з внутрішньовенними кальційвмісними розчинами також повідомлялося у пацієнтів інших вікових груп.

Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалась у пацієнтів, які отримували цефалоспорины, у тому числі Лораксон. Про випадки тяжкої гемолітичної анемії, у тому числі летальні, повідомлялося у пацієнтів дорослого віку та дітей. При розвитку анемії під час застосування цефтриаксону необхідно виключити анемію, спричинену цефтриаксоном, та відмінити препарат до встановлення етіології анемії. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

У поодиноких випадках при лікуванні Лораксоном у хворих можуть відзначатися хибно позитивні результати Кумбса. Так як інші антибіотики, Лораксон може спричинити хибно позитивний результат проби на галактоземію. Хибно позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування Лораксоном глюкозурію при необхідності слід визначати лише ферментним методом.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.**

Немає даних про вплив цефтриаксону на швидкість реакції, але у зв'язку з можливістю виникнення запаморочення Лораксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Ні в якому разі не можна застосовувати Лораксон з кальційвмісними розчинами (розчин Рінгера тощо)! Кальційвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону. У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію.

При одночасному застосуванні високих доз Лораксону і таких сильнодіючих діуретиків як фуросемід порушень функції нирок не спостерігалось. Немає вказівок на те, що Лораксон підвищує ниркову токсичність аміноглікозидів. Після прийому алкоголю одразу після застосування Лораксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла викликати непереносимість етанолу, а також кровотечі, властиві деяким іншим цефалоспорином. Пробенецид не впливає на виведення Лораксону.

*In vitro* був виявлений антагонізм між хлорамфеніколом та цефтриаксоном.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера чи розчин Гартмана, для розчинення Лораксону у флаконах чи для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні Лораксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Лораксон не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування (див. «Спосіб застосування та дози»). У дослідженнях *in vitro* було показано, що у немовлят підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

Згідно з літературними даними, цефтриаксон несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами.

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів.

Цефтриаксон може зменшувати ефективність гормональних пероральних контрацептивів. У зв'язку з цим рекомендується застосовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після лікування.

Немає повідомлень про взаємодію між цефтриаксоном та продуктами для перорального прийому, які містять кальцій, та взаємодію між цефтриаксоном при внутрішньом'язовій ін'єкції і продуктами, які містять кальцій (внутрішньовенно чи перорально).

### **Фармакологічні властивості.**

#### **Фармакодинаміка.**

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

#### **Мікробіологія**

Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран.

Цефтриаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів.

Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості  $\beta$ -лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориноаз) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон активний відносно таких мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»):

#### **Грампозитивні аероби.**

*Staphylococcus aureus* (метицилінчутливий), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -гемолітичний, групи В),

$\beta$ -гемолітичні стрептококи (групи ні А, ні В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

*Примітка.* Стіїкі до метициліну *Staphylococcus spp.* резистентні до цефалоспоринів, у тому ж числі до цефтриаксону. Також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Listeria monocytogenes* проявляють стійкість до цефтриаксону.

### Грамнегативні аероби.

*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (у тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.*(інші)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\* , *Moraxella catarrhalis*(раніше називалися *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.*(інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *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).

\* деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону головним чином унаслідок утворення  $\beta$ -лактамаз, що кодуються хромосомами.

\*\* деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону унаслідок утворення низки плазмідно-опосередкованих  $\beta$ -лактамаз.

**Примітка.** Багато з штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорини першого та другого покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* і в дослідках на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного і вторинного сифілісу, за винятком клінічних штамів *P. Aeruginosa*, стійких до цефтриаксону.

### Анаероби.

*Bacteroides spp.* (чутливі до жовчі)\*, *Clostridium spp.* (крім *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (інші), *Gaffkia anaerobica*(раніше називалися *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

\* деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону внаслідок утворення  $\beta$ -лактамаз.

**Примітка.** Багато з штамів *Bacteroides spp.*, які продукують  $\beta$ -лактамази (зокрема, *B. fragilis*), стійкі до цефтриаксону. Стійкий *Clostridium difficile*

Чутливість до цефтриаксону можна визначати методом дисків або методом серійних розведень на агарі або бульйоні, використовуючи стандартну методику, подібну до тієї, яку рекомендує Національний комітет клінічних лабораторних стандартів (НККЛС). Для цефтриаксону НККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

	Чутливі	Помірно чутливі	Стійкі
Метод розведень			
Інгібуюча концентрація, мг/л	= 8	16-32	= 64
Метод дисків (диск з 30 мкг цефтриаксону)			
Діаметр зони затримки росту, мм	= 21	20-14	= 13

Для визначення чутливості мікроорганізмів слід використовувати диски з цефтриаксоном, оскільки у дослідженнях *in vitro* показано, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, стійких при використанні дисків, призначених для всієї групи цефалоспоринів.

Замість стандартів НККЛС для визначення чутливості мікроорганізмів можна використовувати й інші добре стандартизовані нормативи, наприклад, DIN та ICS, що дозволяють адекватно оцінити рівень чутливості.

### Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Усі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

### Всмоктування

Максимальна концентрація у плазмі крові після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г препарату становить 81 мг/л та досягається за 2-3 години після введення. Площа під кривою концентрації у плазмі крові після внутрішньовенного введення дорівнює такій після внутрішньом'язового введення. Це означає, що біодоступність цефтриаксону після внутрішньом'язового введення становить 100 %.

### Розподіл

Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7-12 л. Після введення у дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більш ніж 24 годин його концентрації набагато перевищують мінімальні пригнічуючі концентрації для більшості збудників інфекцій більш ніж у 60 тканинах та рідинах (у тому числі легенях, серці, жовчовивідних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати). Після внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

#### *Зв'язування з білками*

Цефтриаксон зворотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації, наприклад, знижуючись з 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л до 85 % при концентрації 300 мг/л. Завдяки нижчій концентрації альбуміну у тканинній рідині частка вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові.

#### Концентрація після введення 1 г препарату Лораксон, мг/л

#### *Проникнення в окремі тканини*

Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки у дітей, у т.ч. новонароджених. Через 24 години після внутрішньовенного введення Лораксону у дозі 50-100 мг/кг маси тіла (новонародженим та немовлятам відповідно) концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону у цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – 4 %. У дорослих хворих на менінгіт після введення дози 50 мг/кг маси тіла через 2-24 години досягаються такі концентрації цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр та у малих концентраціях проникає у грудне молоко.

#### *Метаболізм*

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

#### *Виведення*

Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону становить 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс становить 5-12 мл/хв. 50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками і 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчею. Період напіввиведення цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

#### *Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.*

У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70 % дози. У дітей перших 8 днів життя, а також у пацієнтів віком від 75 років період напіввиведення у середньому є в 2-3 рази більшим, ніж у дорослих молодого віку.

У хворих із нирковою або печінковою недостатністю фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення. Якщо порушена лише функція нирок, збільшується виведення з жовчею, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення через нирки.



**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** порошок від білого до жовтувато-помаранчевого кольору.

**Несумісність.**

Лораксон не можна змішувати з кальційвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана.

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом та аміноглікозидами.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С, у захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 12 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Ексір Фармасьютикал Компані, Іран.

**Місцезнаходження.**

2-ий км Рінг Роуд, Боруджерд 69189, Іран