

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦЕФТРИАКСОН
(CEFTRIAXON)

Склад:

діюча речовина: цефтріаксон;

1 флакон містить цефтріаксону натрієвої солі стерильної, у перерахуванні на цефтріаксон 0,5 г або 1 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорини. Цефтріаксон. Код АТС J01D D04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі: інфекції дихальних шляхів (особливо пневмонія); інфекції ЛОР-органів; інфекції нирок і сечовивідних шляхів; інфекції статевих органів (включаючи гонорею); інфекції шкіри та слизових тканин; інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів та травного тракту); сепсис; інфекції кісток, суглобів, 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 травного тракту, жовчовивідних шляхів, сечовивідних шляхів і під час гінекологічних процедур, але лише у випадках потенційної чи відомої контамінації.

При призначенні цефтріаксону необхідно дотримуватися офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та, зокрема, рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до цефалоспоринів (при наявності у хворого підвищеної чутливості до пеніциліну слід врахувати можливість перехресної алергічної реакції до цефтріаксону);
- вік недоношених дітей ≤ 41 тижня, враховуючи термін внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження);
- гіпербілірубінемія у новонароджених та недоношених (у зв'язку зі здатністю цефтріаксону витіснити білірубін із зв'язку з альбуміном сироватки крові, що може призвести до ризику розвитку енцефалопатії, спричиненої білірубіном).

Цефтріаксон протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними кальцієвмісними розчинами, у тому числі внутрішньовенні кальцієвмісні вливання, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону.

Спосіб застосування та дози.

Цефтріаксон застосовують внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Перед початком терапії із застосуванням цефтріаксону необхідно виключити наявність у пацієнта непереносимості препарату, зробивши шкірну пробу.

Дорослі і діти віком старше 12 років: зазвичай призначають 1-2 г цефтріаксону 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтріаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г.

Діти.

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

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

Хворі літнього віку. Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як прийнято при терапії антибіотиками, хворим слід продовжувати приймати цефтріаксон ще протягом як мінімум 48-72 годин після того, як температура нормалізується і аналізи покажуть відсутність збудників.

Комбінована терапія. Відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між цефтріаксоном і 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 цефтріаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо у рекомендованих дозах.

Дозування в особливих випадках.

При бактеріальному менінгіті у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинають 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 знизити. 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.

Для лікування гонореї (спричиненої продукуючими і непродукуючими пеніциліназу штамми) рекомендується призначати разову дозу 250 мг внутрішньом'язово.

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

Ниркова та печінкова недостатність. Хворим із порушеннями функції нирок немає необхідності знижувати дозу у тому випадку, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не має перевищувати 2 г. Хворим із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу у тому випадку, якщо функція нирок залишається нормальною. При одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтріаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності. Для хворих, які знаходяться на гемодіалізі, немає потреби у додатковому введенні препарату після діалізу. Слід, однак, контролювати концентрацію цефтріаксону у сироватці крові щодо можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза цефтріаксону для хворих, які знаходяться на гемодіалізі, не має перевищувати 1 г.

Приготування розчинів.

Готувати розчини необхідно 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.

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1 г розчиняють у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію роблять глибоко у сідничний м'яз. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю. Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно.

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

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчиняють 2 г цефтріаксону в 40 мл одного з таких 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 % гідроксигільований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять цефтріаксон, не можна змішувати з розчинами, що містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

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

Побічні реакції.

Зазвичай цефтріаксон переноситься добре. При його застосуванні можливі такі побічні явища, що регресували спонтанно або після відміни препарату:

- *інфекції*: поширені - мікоз статевих шляхів, вторинні грибкові інфекції та інфекції, спричинені резистентними мікроорганізмами;

- *з боку системи крові та лімфатичної системи*: поширені - еозинофілія, лейкопенія, гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу; рідко поширені - підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; дуже рідко поширені - розлади коагуляції. Дуже рідко спостерігається агранулоцитоз (< 500/мм³), переважно після застосування загальної дози 20 г чи більше. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові;

- *з боку травного тракту*: поширені - діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит; рідко поширені - 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 у розвитку панкреатиту не можна виключати роль преципітатів, що утворилися під дією цефтріаксону у жовчовивідних шляхах; дуже рідко поширені - псевдомембранозний ентероколіт;

- *з боку гепатобіліарної системи*. дуже поширені - преципітати кальцієвої солі цефтріаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, оборотний холелітіаз у дітей (зазначені явища рідко спостерігалися у дітей); поширені - збільшення рівня печінкових ферментів у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази);

- *з боку шкіри і підшкірної клітковини* поширені - висипання, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки, екзантема; дуже рідко поширені - ексудативна мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла);

- *з боку сечовидільної системи*. рідко поширені: олігурія, гематурія, глюкозурія; дуже рідко поширені - утворення конкрементів у нирках, головним чином у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (≥ 80 мг/кг на добу), або кумулятивні дози понад 0 г, а також при наявності додаткових факторів 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 цефтріаксоном;

- *загальні розлади*. рідко поширені - головний біль і запаморочення, пропасниця, озноб, 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;

- *вплив на результати лабораторних аналізів*: у поодиноких випадках при лікуванні цефтріаксоном у хворих можуть відзначатися хибнопозитивні результати реакції Кумбса. Як і інші антибіотики, цефтріаксон може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування цефтріаксоном глюкозурію, при необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

Передозування.

У разі передозування гемодіаліз або перитонеальний діаліз не зменшить концентрації препарату. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Цефтріаксон проникає крізь плацентарний бар'єр. Безпека застосування цефтріаксону жінкам у період вагітності не вивчалася. У малих концентраціях цефтріаксон проникає у грудне молоко. Тому при призначенні цефтріаксону годування груддю необхідно припинити.

Діти.

Препарат застосовують дітям згідно з дозуванням, зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози».

Особливості застосування.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні цефтріаксону можливі анафілактичні реакції з летальним наслідком, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. При виникненні алергічних реакцій цефтріаксон слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування.

Цефтріаксон може збільшувати протромбіновий час. У зв'язку з цим при підозрі на дефіцит вітаміну К необхідно визначати протромбіновий час.

На тлі застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і цефтріаксону, можливий розвиток 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 цефтріаксону можливі труднощі у контролюванні нечутливих до препарату мікроорганізмів. У зв'язку з цим необхідний ретельний нагляд за пацієнтами. При розвитку суперінфекції необхідно вжити відповідних заходів.

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

У хворих, яким вводили цефтріаксон, описані поодинокі випадки панкреатиту, 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 у розвитку панкреатиту не можна виключати роль преципітатів, що утворилися під дією цефтріаксону в жовчовивідних шляхах.

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

Слід з обережністю застосовувати цефтріаксон хворим із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди та діуретики.

Цефтріаксон не можна змішувати чи призначати одночасно з кальцієвмісними розчинами, навіть при введенні препаратів через різні інфузійні системи. У новонароджених та недоношених дітей описані випадки утворення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтріаксону та препаратів кальцію. Відомі випадки утворення внутрішньосудинних преципітатів у пацієнтів інших вікових груп після одночасного застосування цефтріаксону з кальцієвмісними розчинами

для внутрішньовенного введення. У зв'язку з цим не можна застосовувати кальцієвімісні розчини для внутрішньовенного введення новонародженим та пацієнтам інших вікових груп щонайменше протягом 48 годин після введення останньої дози цефтріаксону (див. розділ «Протипоказання»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалась у пацієнтів, які отримували цефалоспорины, у тому числі цефтріаксон. Відомі випадки розвитку тяжкої гемолітичної анемії, у тому числі летальні, у дорослих та дітей. При розвитку анемії під час застосування цефтріаксону необхідно виключити анемію, спричинену цефтріаксоном, та відмінити препарат до встановлення етіології анемії. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

У поодиноких випадках при лікуванні цефтріаксоном у хворих можуть відзначатися хибнопозитивні результати реакції Кумбса. Так як і інші антибіотики, цефтріаксон може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування цефтріаксоном 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 цефтріаксону на швидкість реакції, але у зв'язку з можливістю виникнення запаморочення цефтріаксон 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 цефтріаксон з кальцієвімісними розчинами (розчин Рінгера тощо)! Кальцієвімісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтріаксону.

У новонароджених та недоношених дітей є випадки утворення преципітатів у легенях та нирках, що спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтріаксону та препаратів кальцію.

При одночасному застосуванні високих доз цефтріаксону і таких сильнодіючих діуретиків, як фуросемід, порушень функції нирок не спостерігалось.

Немає вказівок на те, що цефтріаксон підвищує нефротоксичність аміноглікозидів.

Після прийому алкоголю одразу після прийому цефтріаксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

Цефтріаксонне містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла спричинити непереносимість етанолу, а також кровотечі, що властиво деяким іншим цефалоспоринам.

Пробенецид не впливає на виведення цефтріаксону.

Є антагонізм між хлорамфеніколом та цефтріаксоном.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера чи розчин Гартмана, для розчинення цефтріаксону у флаконах чи для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону. Утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону також може відбуватися при змішуванні цефтріаксону з кальцієвімісними розчинами в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення.

Цефтріаксон не можна вводити внутрішньовенно одночасно з кальцієвімісними розчинами, у тому числі з тривалими кальцієвімісними інфузіями, наприклад, парентеральне харчування (див. «Спосіб застосування та дози»). У немовлят підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону.

Цефтріаксон несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами.

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтріаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією. Бактерицидна активність цефтріаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтріаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтріаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості β -лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориназ) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтріаксон активний відносно нижчезазначених мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. «Показання»)

Грампозитивні аероби. *Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолітичний, групи В), β -гемолітичні стрептококи (групи ні А, ні В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

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

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 цефтріаксону головним чином унаслідок утворення β -лактамаз, що кодуються хромосомами.

** Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтріаксону унаслідок утворення низки плазмідно-опосередкованих β -лактамаз.

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

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 цефтріаксону внаслідок утворення β -лактамаз.

Примітка. Багато зі штамів *Bacteroides spp.*, які продукують β -лактамази (зокрема *B. fragilis*), стійкі до цефтріаксону. Сстійкий *Clostridium difficile*.

Чутливість до цефтріаксону 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 цефтріаксону НККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

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

Для визначення чутливості мікроорганізмів слід використовувати диски з цефтріаксоном, оскільки цефтріаксон 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 дають змогу адекватно оцінити рівень чутливості.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтріаксону 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 цефтріаксону після внутрішньом'язового введення становить 100 %.

Розподіл. Об'єм розподілу цефтріаксону становить 742 л. Після введення у дозі 1-2 г цефтріаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більш ніж 24 години 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 оболонці носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати).

Після внутрішньовенного введення цефтріаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

Зв'язування з білками. Цефтріаксон оборотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації, наприклад, знижується 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 цефтріаксону у ній вища, ніж у плазмі крові.

Проникнення в окремі тканини. Цефтріаксон проникає крізь запалені мозкові оболонки у дітей, у т.ч. новонароджених. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтріаксону в дозі 50-100 мг/кг маси тіла (новонародженим та немовлятам відповідно) концентрації цефтріаксону 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 цефтріаксону в 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 концентрації цефтріаксону у цереброспінальній рідині, які в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

Цефтріаксон проникає крізь плацентарний бар'єр та у малих концентраціях - у грудне молоко.

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

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок майже білого або жовтавого юльору, слабо гігроскопічний.

Несумісність.

Цефтріаксон не можна змішувати з кальцієвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана. Несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом і аміноглікозидами. Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 0,5 г або 1 г у флаконах; 10 флаконів в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.