

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ДІАЦЕФ (DIACEF)

Склад:

діюча речовина: цефтриаксон;

1 флакон містить цефтриаксон натрію еквівалентно цефтриаксону 1000 мг.

Лікарська форма.

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Цефтриаксон.

Код АТС J01D D04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Діацеф 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 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 чи відомої контамінації.

При призначенні Діацефу необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій 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 Діацефу.

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 білірубінном.

Ні в якому разі не можна застосовувати Діацеф з кальціймісними розчинами (розчин Рінгера тощо)! Кальціймісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти віком старше 12 років: зазвичай призначають 1-2 г Діацефу 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.

Діти

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.

Діацеф протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 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 призначають дози для дорослих.

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

Хворі 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 Діацеф 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 Діацефом 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, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

Дозування в особливих випадках

Менінгіт

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 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, які утворюють або не утворюють бета-лактамази) 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 Діацефуза 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення Діацефу одного з 5-нітроімідазолів, наприклад, орнідазолу.

Ниркова та печінкова недостатність

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

Для хворих із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу, якщо функція нирок залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності в 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 у сироватці крові на предмет можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Додаткова доза Діацефуу 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 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.

Внутрішньовенна ін'єкція

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

Внутрішньовенне вливання

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчиняють 2 г Діацефуу в 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, що містять Діацефу, 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 чи розчин Гартмана, для розчинення Діацефуу в 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 Діацефуу з розчинами, які містять кальцій, в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Діацефу не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, що містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції.

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

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинфілія, лейкопенія, гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу; рідко поширені: підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; дуже рідко поширені: розлади коагуляції. Дуже рідко спостерігалися випадки агранулоцитозу (< 500/мм³), переважно після застосування загальної дози 20 г чи більше. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Повідомлялося про незначне подовження протромбінового часу.

Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит; рідко поширені: панкреатит, щорозвинувся, 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 Діацефуу жовчовивідних шляхах; дуже рідко поширені: псевдомембранозний ентероколіт.

Порушення з боку гепатобілярної системи: дуже поширені: преципітати кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, зворотній холелітазу дітей. Вказані явища рідко спостерігались у дітей; поширені: збільшення рівня печінкових ферментів у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази).

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

Порушення з боку сечовидільної системи. рідко поширені: олігурія гематурія, глікозурія; 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 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 Діацефом.

Загальні порушення: 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.

Взаємодія з кальцієм

Діацеф не можна призначати одночасно чи змішувати з кальційвмісними розчинами, навіть при застосуванні окремих інфузійних систем. Описана невелика кількість фатальних 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 вивчалася 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 досягалися *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 Діацефом у хворих можуть відзначатися хибно позитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики Діацеф може спричинити хибно позитивний результат проби на галактоземію. Хибно позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування Діацефом глюкозурію, при необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

Передозування.

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

Лікування симптоматичне.

Специфічного антидоту не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Цефтриаксон проникає крізь плацентрний бар'єр. Безпечність застосування цефтриаксону жінкам у період вагітності не вивчалася.

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

Діти.

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

Діацеф протипоказаний недоношеним дітям віком 41 тиждень з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження).

Діацеф протипоказаний новонародженим дітям віком ≤ 28 днів для застосування при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, що 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 з цих випадків застосовувалися ті ж самі инфузійні системи для внутрішньовенного введення для Діацефута розчинів, які містять кальцій, і в деяких инфузійних системах для внутрішньовенного введення спостерігалось виникнення преципітатів.

Особливості застосування.

Перед початком терапії із застосуванням препарату необхідно виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика (та долідоканіну), зробивши шкірну пробу.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні Діацефу повідомлялося про випадки анафілактичних реакцій з летальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. При виникненні алергічних реакцій Діацеф слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування.

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

На фоні застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі 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*, що 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 в усіх пацієнтів під час застосування антибіотиків. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, може виникати протягом 2-х місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

При підозрі чи підтвердженні діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, необхідно відмінити антибіотикотерапію, що 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 Діацефу 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.

Зазвичай після застосування цефтриаксону 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 Діацефом. 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 Діацеф, 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 Діацефу в жовчовивідних шляхах.

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

Слід виявляти обережність при застосуванні Діацефу хворим із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди діуретики

Цефтриаксон не можна змішувати чи призначати одночасно з кальціймісними 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 Діацефу (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 спостерігалася у пацієнтів, які отримували цефалоспорины, у тому числі Діацеф. 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 Діацефом у хворих можуть відзначатися хибно позитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Діацеф може спричинити хибно позитивний результат проби на галактоземію. Хибно позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування Діацефом глюкозу рію 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 Діацеф 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 Діацеф 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 Діацефу і таких сильнодіючих діуретиків як фуросемід, порушень функції нирок не спостерігалася. Немає вказівок на те, що Діацеф підвищує ниркову токсичність аміноглікозидів. Після прийому алкоголю одразу після прийому Діацефу не спостерігалася 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 Діацефу. *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 Діацефу 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 Діацефу з розчинами, що містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Діацеф 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, ванкомицином, 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 міжцефтриаксоном та продуктами для перорального прийому, що містять кальцій, та взаємодію міжцефтриаксоном 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 β -лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориназ) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон активний відносно таких мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. «Показання»).

Грампозитивні аероби.

Staphylococcus aureus (метициліночутливий), коагулазо-негативні 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. Стіькі до метициліну *Staphylococcus spp.* резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтриаксону. Також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Listeria monocytogenes* виявляють 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* (в 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 β -лактамаз, що кодуються хромосомами.

** деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону 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 I та II покоління, аміноглікозиди є чутливими до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* і в досліджах 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 β -лактамаз.

Примітка. Багато зі штамів *Bacteroides spp.*, які продукують β -лактамази (зокрема, *B. fragilis*), стійкі до цефтриаксону. Стіький *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
<i>Метод розведень</i>			
Інгібуюча концентрація, мг/л	= 8	16-32	= 64
<i>Метод дисків</i>			
(диск з 30 мкг цефтриаксону)			
Діаметр зони затримки росту, мм	= 21	20-14	= 13

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

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 більше ніж 24 годин його концентрації набагато перевищують мінімальні пригнічувальні 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 бактеріцидні 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.

Проникнення в окремі тканини

Цефтриаксон проникає крізь запалені мозкові оболонки *удітей*, у т.ч. *новонароджених*. Через 24 години після внутрішньовенного введення Діацефуу 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 %. *Удорослих* 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 крізь плацентарний бар'єр та в малих концентраціях екскретується у грудне молоко.

Метаболізм

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

Виведення

Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону дорівнює 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 5-12 мл/хв. 50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками і 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчю. 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 старше 75 років період напіввиведення у середньому є у 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 жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення через нирки.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок від майже білого до жовто-білого кольору.

Несумісність.

Діацеф не можна змішувати з кальціймісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана. Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом і аміноглікозидами. Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовлений розчин зберігати не більше 6 годин при кімнатній температурі і не більше 24 годин при температурі 2-8 °С.

Упаковка.

По 1,0 г порошку усляних флаконах, закупорених гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття.

По 1 флакону разом з інструкцією для медичного застосування у пацці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Аджіла Спесіалтіс Пвт. Лтд (підрозділ Страйдс Арколаб Лтд).

Місцезнаходження.

152/6, 154/11, 154/16 Доресаніпаля, Білекахалі Бегур Хоблі, Баннергхатта Роуд, Бангалор – 560 076, Індія

Заявник.

ААР Фарма Лтд.

Місцезнаходження.

2, 23-24 Грейт Джеймс Стріт, Лондон, WC1N 3ES, Велика Британія.