

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## АУРОКСОН (AUROXON)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 флакон містить цефтриаксон натрію у перерахуванні на цефтриаксон 500 мг, 1000 мг або 2000 мг;

*допоміжні речовини:* відсутні

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

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины. Цефтриаксон. Код АТС J01D A13.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Ауроксон застосовують для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла і носа;
- інфекції статевих органів, включаючи гонорею;
- септицемія;
- інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, а також ранові інфекції;
- інфекції у хворих з нейтропенією;
- менінгіт.

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.

□

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до цефтриаксону або будь-якого цефалоспориноу.

Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості та/або реакцій негайного типу до пеніциліну або бета-лактамічних препаратів будь-якого іншого типу.

Гіперчутливість до лідокаїну чи інших амідних місцево анестезуючих лікарських засобів (при внутрішньом'язовому введенні відновленого лідокаїном розчину).

Недоношені новонароджені віком до 41 тижня (гестаційний вік + вік після народження)

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

Доношені діти (віком до 28 днів):

- з жовтяницею або гіпоальбумінемією, або ацидозом, оскільки при таких станах існує ймовірність погіршення зв'язування білірубину;
- за необхідності (або очікуваної необхідності) внутрішньовенного введення кальцію або інфузії препаратів, що містять кальцій, оскільки існує ризик утворення преципітату цефтриаксон-кальцій.

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 інфузійні системи для внутрішньовенного введення для Ауруксону та розчинів, які містять кальцій, і в деяких інфузійних системах для внутрішньовенного введення спостерігалось виникнення преципітатів.

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

### Спосіб застосування та дози.

Лікування можна розпочинати до отримання результатів тестів на чутливість.

При призначенні Ауроксону необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Перед застосуванням препарату необхідно провести шкірну пробу на чутливість до цефтриаксону та лідокаїну.

*Дорослі і діти віком від 12 років.*

Стандартна терапевтична доза – 1 г 1 раз на добу.

При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтриаксону – 4 г на добу, зазвичай як разова доза кожні 24 години.

*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 дозу 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає. Новонародженим внутрішньовенну інфузію необхідно проводити протягом 60 хвилин з метою зменшення витіснення білірубіну з альбуміну, тим самим знижуючи потенційний ризик білірубінової енцефалопатії.

Ауроксон протипоказаний для застосування новонародженим віком  $\leq 28$  днів за 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.

*Немовлята (від 15 днів) і діти віком до 12 років.* 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Дітям з масою тіла понад 50 кг потрібно застосовувати звичайні дози для дорослих. Дози 50 мг/кг або вищі необхідно вводити у вигляді повільних внутрішньовенних інфузій протягом принаймні 30 хвилин. Дози, що перевищують 80 мг/кг маси тіла, не слід застосовувати через підвищений ризик жовчної преципітації.

*Комбінована терапія.*

Дослідження показали, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між цефтриаксоном 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.

*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 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

*Гостра неускладнена гонорея.* Слід застосовувати інший препарат цефтриаксону для якого наявне дозування 250 мг. Разова доза 250 мг внутрішньом'язово.

*Передопераційна профілактика.* Зазвичай застосовують 1 г одноразово внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно при хірургічних втручаннях на органах шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, сечовивідних шляхів і під час гінекологічних процедур.

При *колоректальній хірургії* слід застосовувати 2 г препарату внутрішньом'язово (дози, що перевищують 1 г, необхідно розділити на декілька доз і виконати ін'єкції у декількох місцях) або повільно внутрішньовенно у комбінації з відповідними засобами ефективними проти анаеробних бактерій. Добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення Ауроксону одного з 5-нітроїмідазолів, наприклад, орнідазолу.

*Порушення функції нирок і печінки.*

Пацієнтам з порушенням функції нирок немає необхідності знижувати дози препарату Ауроксон за умови нормального функціонування печінки. Пацієнтам з порушенням функціонування печінки немає необхідності знижувати дози препарату за умови нормального функціонування нирок. Тільки у випадку

предтермінальної ниркової недостатності (кліренс креатиніну <10 мл за хвилину) добова доза не повинна перевищувати 2 г. Якщо тяжке порушення функції нирок супроводжується печінковою недостатністю, необхідно регулярно визначати концентрацію цефтриаксону у плазмі крові і коригувати дозу у разі виникнення необхідності.

Хворим, які знаходяться на гемодіалізі, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Однак слід контролювати концентрації цефтриаксону у сироватці крові і за необхідності коригувати дозу, оскільки швидкість виведення препарату у таких пацієнтів може бути зниженою. Добова доза для хворих, які знаходяться на гемодіалізі, не повинна перевищувати 2 г.

*Пацієнти літнього віку.*

Для пацієнтів літнього віку, за умови належного функціонування нирок і печінки, коригування дози не потрібно.

*Тривалість лікування*

Доза і спосіб застосування повинні визначатися залежно від тяжкості інфекції, чутливості патогенного мікроорганізму та стану пацієнта. У більшості випадків задовільні терапевтичні результати можуть бути отримані при застосуванні препарату 1 раз на добу.

Тривалість терапії залежить від перебігу захворювання. Як прийнято при терапії антибіотиками, застосування препарату Ауроксон слід продовжувати мінімум протягом 48–72 годин після зникнення у пацієнта лихоманки або після отримання результату, що свідчить про бактеріальну ерадикацію.

*Приготування розчинів*

Готувати розчини безпосередньо перед їх застосуванням.

Приготовлений згідно нижчезазначених рекомендацій розчин препарату Ауроксон можна вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції, повільної внутрішньовенної ін'єкції або повільної внутрішньовенної інфузії. Для відновлення цефтриаксону або для подальшого розведення вмісту флаконів з відновленим препаратом не можна використовувати розчинники, що містять кальцій (наприклад, розчин Рингера або Гартмана), оскільки існує вірогідність утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Також виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону може відбуватися при змішуванні Ауроксону з розчинами, які містять кальцій, в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Тому не слід змішувати або одночасно застосовувати цефтриаксон і розчини, що містять кальцій. Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при температурі, яка не перевищує 25 °C (або протягом 24 годин при температурі 2–8 °C) у захищеному від світла місці.

Для внутрішньом'язової ін'єкції 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 г в 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводять внутрішньовенно повільно (2–4 хвилини).

Внутрішньовенна інфузія має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для інфузій розчиняють 2 г Ауроксон в 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, вільних від іонів кальцію: 0,9 % розчин хлориду натрію, розчин хлориду натрію 0,45 % + розчин глюкози 2,5 %, розчин глюкози 5% або 10 %, розчин декстрину 6 % у розчині глюкози 5 %, 6–10 % гідроксиетильований крохмаль 10%.

Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять цефтриаксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

### **Побічні реакції.**

Зазвичай Ауроксон переноситься добре. Побічні реакції регресували спонтанно або після відміни препарату. Частота виникнення побічних реакцій визначалася згідно з наступною умовною шкалою:

дуже часто:  $\geq 1/10$ ;

часто:  $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ;

нечасто:  $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ;

рідко:  $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ;

дуже рідко:  $< 1/10000$ , невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

Інфекції: мікоз статевих шляхів, можлива суперінфекція різної локалізації, спричинена дріжджами, грибами або іншими резистентними мікроорганізмами (часто).

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи нейтропенія, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, анемія (включаючи гемолітичну анемію), пролонгація протромбінового часу (часто), підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові (нечасто), порушення коагуляції (рідко). Дуже рідко спостерігались випадки агранулоцитозу ( $<500/\text{м}^3$ ) (переважно виникають після 10 днів лікуваннята після застосування загальної дози цефтриаксону 20 мг і вище) Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Повідомлялося про незначне подовження протромбінового часу.

Порушення з боку травного тракту stomатит, глосит, неоформлений кал або діарея, нудота, блювання (часто), панкреатит (можливо, спричинений обструкцією жовчних протоків) (нечасто). Такі побічні реакції, як правило, легкі і часто зникають протягом або після припинення лікування Псевдомембранозний коліт (здебільшого спричинений *Clostridium difficile*) (рідко). 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 цефтриаксону в жовчовивідних шляхах.

Порушення з боку гепатобіліарної системи спостерігалася преципітація цефтриаксону кальцієвої солі у жовчному міхурі, найчастіше у пацієнтів, які отримували лікування дозами, що перевищують рекомендовану стандартну дозу. У дітей у проспективних дослідженнях при внутрішньовенному застосуванні препарату спостерігалася різна частота утворення преципітату, у деяких дослідженнях – понад 30 %. Частота утворення преципітату менша при проведенні повільної інфузії (20–30 хвилин). Цей ефект, як правило, асимптоматичний, але у рідкісних випадках преципітація супроводжується такими клінічними симптомами, як біль, нудота і блювання. У цих випадках рекомендовано симптоматичне лікування. Преципітація, як правило, є оборотною після припинення застосування цефтриаксону. Збільшення кількості ферментів печінки у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза) (часто).

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини алергічні шкірні реакції, такі як макулопапулярне висипання або екзантема, кропив'янка, алергічний дерматит, свербіж, набряк (часто). Мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєла/токсичний епідермальний некроліз (рідко).

Порушення з сечовидільної системи олігоурія, глюкозурія, гематурія (нечасто). Преципітат у нирках (рідко), переважним чином у дітей віком від 3 років, яких лікували найвищими добовими дозами (80 мг/кг/добу і більше) або загальними дозами, що перевищують 10 г, а також з іншими факторами ризику, такими як дегідратація або імобілізація. Утворення преципітату у нирках є оборотним після припинення застосування цефтриаксону. У зв'язку з цим повідомлялося про анурію і порушення функції нирок.

Порушення загального стану та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату головний біль, запаморочення, озноб, пірексія, анафілактичні (наприклад бронхоспазм) і анафілактоїдні реакції (нечасто). Може розвиватись флебіт і біль у місці ін'єкції після внутрішньовенного введення, що можна мінімізувати шляхом повільного виконання ін'єкції протягом принаймні 2–4 хвилин (дуже рідко).

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну є болісною.

Вплив на результати лабораторних показників позитивний тест Кумбса (дуже рідко). Як і інші антибіотики, Ауруксон може спричинити хибно позитивний результат проби на галактоземію. Хибно позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування Ауруксон глюкозурію, за необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

#### Взаємодія з кальцієм

Ауруксон не можна призначати одночасно чи змішувати з кальцієвмісними 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 кальцієвмісних розчинів були різні.

Були проведені 2 дослідження *in vitro* (одне дослідження із застосуванням плазми крові дорослих, інше – із застосуванням плазми крові з пуповини новонароджених) у яких вивчалась взаємодія цефтриаксону та кальцію. Цефтриаксон у концентрації до 1 мМ (у надлишку концентрації досягалися *in vivo* після внутрішньовенного вливання протягом 30 хвилин 2 г цефтриаксону) застосовувався 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, що може відображати утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

## **Передозування.**

У випадку передозування гемодіаліз або перитонеальний діаліз не знижує концентрації препарату. Специфічного антидоту не існує. Лікування повинно бути симптоматичним.

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

#### **Вагітність.**

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Оскільки безпечастосування цефтриаксону для вагітних жінок невстановлена, його не слід застосовувати під час вагітності.

### **Період годування груддю.**

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

## **Діти.**

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

## **Особливості застосування.**

Перед початком лікування цефтриаксоном слід ретельно зібрати анамнез з метою визначення наявності у пацієнта реакції гіперчутливості до цефтриаксону або будь-якого іншого препарату групи цефалоспоринів, пеніцилінів або бета-лактамних антибіотиків. Цефтриаксон протипоказаний пацієнтам, у яких раніше виникали реакції гіперчутливості до будь-якого препарату групи цефалоспоринів, а також реакції гіперчутливості негайного типу і/або тяжкі реакції гіперчутливості до пеніциліну або будь-яких інших бета-лактамних препаратів. Цефтриаксон слід з обережністю призначати пацієнтам, у яких раніше виникали реакції гіперчутливості до будь-якого іншого типу пеніциліні, будь-яких інших бета-лактамних препаратів та пацієнтам з іншими алергічними діатезами.

На фоні застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і цефтриаксону, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* від легкого ступеня тяжкості до коліту з фатальним наслідком. Антибактеріальні препарати змінюють нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *Clostridium difficile* і продукує токсини А та В, які сприяють розвитку діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* штамми, 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, так як 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 чутлив *Clostridium difficile* та хірургічне обстеження.

Як і стосовно інших цефалоспоринів, тривале застосування цефтриаксону може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, таких як ентерококи і штам *Candida*.

Цефтриаксон потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам з кишково-шлунковими захворюваннями в анамнезі, зокрема колітом.

У недоношених та доношених дітей віком до 1 місяця були описані випадки фатальних реакцій внаслідок утворення преципітату кальцій-цефтриаксон у легенях і нирках. Принаймні в одному з цих випадків дитина отримувала цефтриаксон і кальцій в різний час і через різні крапельниці. Серед існуючих наукових даних не було повідомлень щодо підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів у інших пацієнтів, окрім новонароджених, які отримували лікування цефтриаксоном і розчинами, що містять кальцій, або іншими засобами, до складу яких входить кальцій. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що у новонароджених існує підвищений ризик виникнення преципітату цефтриаксон-кальцій, порівняно з іншими віковими групами. У пацієнтів будь-якого віку цефтриаксон не можна змішувати або вводити одночасно з будь-якими розчинами для внутрішньовенного застосування, що містять кальцій, навіть використовуючи різні крапельниці або інші місця введення. Дітям віком від 28 днів цефтриаксон і розчини, що містять кальцій, можна застосовувати послідовно, один за одним, якщо крапельниці підключено в

різних місцях або якщо інфузійні системи замінюють чи ретельно промивають фізіологічним розчином між інфузіями з метою попередження преципітації. Для пацієнтів, яким для повного парентерального харчування необхідно проводити тривалу інфузію розчинів, що містять кальцій, лікарі можуть розглянути питання стосовно застосування альтернативного антибактеріального лікування, що не призводить до ризику виникнення преципітації. Якщо пацієнтам, необхідне тривале харчування та застосування цефтриаксону, то розчини для повного парентерального харчування і цефтриаксон можна вводити одночасно, але через окремі крапельниці, що підключені у різних місцях. Як альтернативу на період проведення інфузії цефтриаксону можна припинити парентеральне харчування. При відновленні парентерального харчування необхідно обов'язково промити крапельниці між введенням розчинів. Цефтриаксон може витіснити білірубін з альбуміну сироватки крові. Ця інформація була підтверджена клінічними даними отриманими у новонароджених. Тому препарат Ауруксон не слід застосовувати новонародженим із жовтяницею або пацієнтам з гіпоальбумінемією або ацидозом, у яких ймовірно погіршення зв'язування білірубіну. З особливою обережністю слід застосовувати препарат новонародженим, які народилися недоношеними.

При тяжких порушеннях функції нирок, що супроводжуються печінковою недостатністю, необхідно знизити дозу, як зазначено у розділі *Спосіб застосування та дози*.

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

Препарат Ауруксон може випадати в осад у жовчному міхурі і потім визначатися під час УЗД у вигляді затемнень. Це найбільш ймовірно у новонароджених і дітей молодшого віку, у яких, як правило, застосовуються більші дози препарату на масу тіла. Дітям не слід застосовувати дози, що перевищують 80 мг/кг маси тіла, оскільки підвищується ризик утворення жовчного преципітату. Чіткі докази того, що у дітей або новонароджених, яких лікували препаратом Ауруксон, утворюються жовчні камені або розвивається гострий холецистит, відсутні. Оскільки такі стани є тимчасовими і зникають після припинення лікування, терапевтичні заходи, як правило, не показані.

Цефалоспорини схильні абсорбуватися на поверхні еритроцитів і вступати в реакцію з антитілами, спрямованими проти препаратів, результатом чого є хибно позитивний тест Кумбса і, зрідка, нетяжка гемолітична анемія. У зв'язку з цим можуть виникати певні реакції перехресної реактивності з пеніцилінами.

Препарат Ауруксон, як і інші антибіотики, може призводити до хибно-позитивних тестів на галактоземію. Окрім того, неферментні методи визначення глюкози у сечі можуть давати хибно-позитивні результати, тому визначення глюкози в сечі в період лікування препаратом Ауруксон слід проводити ферментними методами.

У хворих, яким вводили Ауруксон, описано 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. Не можна виключити активуючу або кофакторну роль препарату Ауруксон в утворенні преципітату у жовчі.

Під час тривалого лікування необхідно регулярно контролювати картину крові.

Не слід перевищувати встановлені дози.

У 1 г препарату Ауруксон міститься близько 3,6 ммоль натрію. Це необхідно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

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

Немає даних щодо впливу цефтриаксону на швидкість реакції. Але у зв'язку з можливістю виникнення запаморочення препарат 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 Ауруксон з кальцієвмісними розчинами (розчин Рінгера тощо)! Кальцієвмісні 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. Не спостерігалось порушення функції нирок при одночасному застосуванні препарату Ауросон і діуретиків. Не спостерігалось впливу на ефективність або посилення нефротоксичності аміноглікозидів при їх одночасному застосуванні з препаратом Ауросон.

Молекула цефтриаксону не містить N-метилтіотетразолової замісної групи, яку пов'язують з виникненням дисульфірам-подібного ефекту при вживанні алкоголю під час проведення терапії певними цефалоспоринами.

*In vitro* хлорамфенікол є антагоністом цефтриаксону та інших цефалоспоринів. Клінічне значення цих даних невідоме, але рекомендовано з обережністю застосовувати одночасно цефтриаксон з хлорамфеніколом.

Цефтриаксон може негативно впливати на ефективність гормональних контрацептивів для перорального застосування. Тому рекомендовано застосовувати додаткові (негормональні) контрацептиви під час лікування і протягом 1 місяця після лікування.

Пробенецид не впливає на виведення Ауросону.

Не можна використовувати розчинники, що містять кальцій (наприклад, розчин Рингера або Хартмана), для розведення цефтриаксону або для подальшого розведення вмісту флаконів з відновленим препаратом для внутрішньовенного застосування, оскільки євріогідність утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Також утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону може відбуватися при змішуванні Ауросону з розчинами, що містять кальцій, в одній інфузійній системі, ому не слід змішувати або одночасно застосовувати цефтриаксон і розчини, що містять кальцій.

Дослідження *in vitro* показали, що у немовлят існує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

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

*Примітка.* Стійкі до метициліну *Staphylococcus spp.* резистентні до цефалоспоринів, у тому ж 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  $\beta$ -лактамаз, що кодується 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 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
<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 з цефтриаксоном, так як у дослідженнях *in vitro* показано, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, які стійкі 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. Всі 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 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 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 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 цефтриаксону, мг/л

##### *Проникнення в окремі тканини*

Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки *удітей*, у т.ч. *новонароджених*. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтриаксону в 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 в 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 через плацентарний бар'єр та в малих концентраціях виділяється 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 складає 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 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 жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення через нирки.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### **Основні фізико-хімічні властивості:**

кристалічний порошок від білого до жовтувато-оранжевого кольору

##### **Несумісність:**

Ауросон не можна змішувати з кальцієвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Хартмана.

Препарат несумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом і аміноглікозидами.  
Не слід застосовувати з іншими розчинниками, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування» та дози.

***Термін придатності.***

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.  
Приготовлений розчин зберігати не більше 6 годин при кімнатній температурі, не більше 24 годин при температурі 2-8° С.

**Упаковка.**

Препарат поміщають у флакон типу 1 закритий пробкою. По 1 флакону у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Ауробіндо Фарма Лтд.  
AurobindoPharmaLtd.

**Місцезнаходження.** Юніт VI № 329/39 та 329/47, селище Чіткул 502 307 Патанчеру Мандал, округ Медак, штат Андхра Прадеш, Індія.

Unit VI Sy. No. No.329/39 & 329/47 Chitkul Village – 502 307 Patancheru Mandal, Medak District Andhra Pradesh, India