

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФТРАКТАМ (CEFTRACETAM)

Склад:

діючі речовини: цефтріаксон, сульбактам;

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Цефтріаксон, комбінації

Код АТХ J01D D54.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтрактам є комбінацією цефтріаксону та сульбактаму натрію. Цефтріаксон – напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамів, цефалоспорин III покоління; він чинить бактерицидну дію, механізм якої пов'язаний з пригніченням активності ферменту транспептидази, порушенням біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки мікроорганізмів; має широкий спектр дії.

Активний відносно грампозитивних аеробів: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичних стрептококів групи А (*S.pyogenes*), стрептококів групи В (*S.agalactiae*), групи *Viridans*, стрептококів неентерококової групи D; грамнегативних аеробів: *E.coli*, *H.influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (включаючи *K.pneumoniae*), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* (у т.ч. *S.typhi*), *Serratia spp.* (включаючи *S.marcescens*), *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* (у т.ч. *Y.enterocolitica*), *Treponema pallidum*; анаеробів: *Bacteroides spp.* (включаючи деякі штами *B.fragilis*), *Clostridium spp.* (однак більшість штамів *C.difficile* мають резистентність), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* (крім *F.mortiferum* і *F.varium*). Препарат активний відносно мікроорганізмів, стійких до пеніцилінів, цефалоспоринів перших поколінь, аміноглікозидів.

До дії препарату стійкі: стафілококи, резистентні до метициліну; більшість штамів ентерококів (у тому числі *S.faecalis*) і стрептококи групи D; багато штамів бета-лактамазопродукуючих *Bacteroides spp.* (*B.fragilis*).

Сульбактам натрію є похідним основного пеніцилінового ядра. Застосовується тільки парентерально. За хімічною структурою це сульфон натрію пеніцилінату. Містить 92 мг натрію (4 мЕкв) Na⁺.

Сульбактам не має вираженої антибактеріальної активності, за винятком активності проти *Neisseriaceae* та *Acinetobacter*. Однак біохімічні дослідження на безклітинних бактеріальних системах показали, що сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамічних антибіотиків.

Здатність сульбактаму запобігати інактивації пеніцилінів та цефалоспоринів ферментами мікроорганізмів підтверджена у ході досліджень з використанням резистентних штамів, відносно яких сульбактам виявляє синергізм із цефалоспоринами. Сульбактам також зв'язується з деякими білками, що зв'язують цефтріаксон, тому препарати цефтріаксону/сульбактаму часто виявляють більш виражену дію на штами, чутливі до цефтріаксону, ніж сам цефтріаксон. Особливість дії сульбактаму полягає в тому, що при розпаді його молекули руйнується фермент цефтріаксоназа.

Фармакологічна сумісність цефтріаксону/сульбактаму вивчалась під час декількох досліджень, в ході яких було доведено відсутність фармакологічної взаємодії компонентів. Подібні результати були отримані при дослідженні комбінацій сульбактаму з іншими бета-лактамами антибіотиками: цефалоспорином, ампіциліном, амоксициліном, піперациліном; тому дозування проводиться виходячи з кратності введення антибіотика цефтріаксон/сульбактам 1-2 рази на добу.

Фармакокінетика

Фармакокінетика цефтріаксону. Період напіввиведення у здорових дорослих добровольців становить близько 8 годин. У немовлят до восьмирічного віку і у людей похилого віку середній період напіввиведення приблизно вдвічі більший. У дорослих 50-60 % цефтріаксону виділяється в незмінній формі із сечею, а 40-50 % – також у незмінній формі з жовчю. Під впливом кишкової флори цефтріаксон перетворюється в неактивний метаболіт. У немовлят приблизно 70 % введеної дози виділяється нирками. При нирковій недостатності або при патології печінки у дорослих фармакокінетика цефтріаксону майже не змінюється, період елімінації подовжується неістотно. При порушенні функції нирок збільшується виділення з жовчю, а якщо наявна патологія печінки, то збільшується виділення цефтріаксону нирками. Цефтріаксон оборотно зв'язується з альбуміном і це зв'язування обернено пропорційне концентрації: наприклад, при концентрації препарату в сироватці крові менше 100 мг/л зв'язування цефтріаксону з білками становить 95 %, а при концентрації 300 мг/л – тільки 85 %. Завдяки більш низькому вмісту альбумінів у інтерстиціальній рідині концентрація цефтріаксону в ній вища, ніж у сироватці крові. Як сульбактам, так і цефтріаксон добре розподіляються в різних тканинах і рідинах організму.

Фармакокінетика сульбактаму. Після внутрішньом'язового введення 0,5 г сульбактаму його максимум у крові спостерігається на 30 хвилині після введення. Біодоступність внутрішньом'язових та внутрішньовенних доз однакова. Період напіввиведення сульбактаму становить 1 годину. До 89% сульбактаму виводиться з сечею протягом 8 годин після введення. Близько 38% сульбактаму оборотно зв'язується з білками плазми крові. Даних про наявність будь-якої фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом і цефтріаксоном при введенні комбінації цефтріаксон/сульбактам немає.

При повторному застосуванні значущих змін фармакокінетичних параметрів обох компонентів препарату не відзначено. При введенні препарату кожні 8-12 годин кумуляції не відзначалося.

Проникнення в спинномозкову рідину. Концентрація препарату в лікворі вища у пацієнтів з менінгітом, ніж у здорових добровольців. У дітей, у тому числі новонароджених, у випадку бактеріального менінгіту в середньому 17% концентрації препарату в сироватці крові дифундує в спинномозкову рідину, що приблизно в 4 рази більше, ніж при асептичному менінгіті. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтріаксону в дозі 50-100 мг/кг маси тіла концентрація в спинномозковій рідині перевищує 1,4 мг/л. У дорослих хворих з менінгітом через 2-2,5 години після введення цефтріаксону в дозі 50 мг/кг маси тіла концентрація цефтріаксону багаторазово перевищувала мінімальну дозу, що необхідна для пригнічення бактеріальних збудників менінгіту.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

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

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

Протипоказання.

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

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (такі як варфарин).

Підвищення ризику кровотеч. Посилення ефекту антагоністів вітаміну К. Рекомендується частий контроль міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) і відповідне коригування доз антагоністів вітаміну К під час та після застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Речовини, що використовуються при лабораторних аналізах. Можливий хибнопозитивний результат реакції на глюкозу в сечі при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга.

Розчин Цефтрактамунесумісний і його не слід змішувати в одній ємності або одночасно вводити з *амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом, аміноглікозидами*.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів та бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки тяжких гострих реакцій гіперчутливості, іноді з летальним наслідком, навіть якщо у докладному анамнезі не було відповідних вказівок. При розвитку таких реакцій застосування препарату слід негайно припинити та ввести адреналін (епінефрин), глюкокортикоїди, вжити інших належних невідкладних заходів.

Перед початком лікування пацієнта слід розпитати про наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до цефтріаксону, інших цефалоспоринів інших бета-лактамних антибіотиків. Існує можливість перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами і цефалоспоринами. З обережністю слід застосовувати цефтріаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших бета-лактамних препаратів.

Зареєстровані випадки таких тяжких побічних реакцій з боку шкіри, як синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз); однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з кальцієвмісними препаратами.

Описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у легенях та нирках із летальним наслідком у недоношених та доношених немовлят віком до 1 місяця. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтріаксон і кальцій вводили в різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно із наявними науковими даними не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтріаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонароджені мають підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону порівняно із пацієнтами інших вікових груп. Пацієнтам будь-якого віку цефтріаксон не слід змішувати або одночасно вводити разом з будь-якими кальцієвмісними внутрішньовенними розчинами, навіть при використанні різних інфузійних систем або при введенні препаратів у різні інфузійні ділянки.

Однак пацієнтам віком від 28 днів цефтріаксон та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни /ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітатів. Пацієнтам, які потребують безперервних інфузій кальцієвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), лікар може призначити альтернативне антибактеріальне лікування, не пов'язане з подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтріаксону пацієнтам, які потребують ППХ, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтріаксон можна вводити одночасно, але через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Крім того, введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтріаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

Діти.

Безпека та ефективність цефтріаксону/сульбактаму у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». Цефтріаксон, як і деякі інші цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку з сироватковим альбуміном.

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

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

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

Тривале лікування.

Впродовж тривалого лікування препаратом рекомендується регулярно контролювати розгорнутий аналіз крові.

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

Про випадки антибіотик-асоційованого коліту/псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи цефтріаксон/сульбактам. Тяжкість проявів може коливатися від легкої до загрожуючої життю, тому важливо розглядати можливість даного діагнозу в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтріаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути необхідність припинення терапії цефтріаксоном та застосування специфічної терапії проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можливий розвиток суперінфекції, спричиненої нечутливими до препарату мікроорганізмами.

Тяжка ниркова та печінкова недостатність.

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

Вплив на результати серологічних досліджень.

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

Натрій.

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

При артеріальній гіпертензії та порушенні водно-електролітного балансу слід контролювати вміст натрію в плазмі крові.

Антибактеріальний спектр.

Цефтріаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути неприйнятним для застосування як монотерапія при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі полімікробних інфекцій, коли серед підозрюваних збудників є резистентні до цефтріаксону, слід розглянути необхідність застосування додаткових антибіотиків.

Застосування лідокаїну.

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

Жовчнокам'яна хвороба.

У випадку наявності на сонограмі тіней слід зважати на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону. Тіні, що були помилково прийняті за жовчні камені, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура і виявлялися частіше при застосуванні цефтріаксону у дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності

слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтріаксоном. У рідких випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону супроводжувалося симптоматикою. Ризик утворення преципітатів зростає при тривалості лікування, що перевищує 14 днів, при нирковій недостатності, зневодненні або парентеральному харчуванні. За наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування. Лікар має розглянути питання про припинення застосування препарату, зважаючи на результати оцінки співвідношення користь/ризик у кожному конкретному випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Жовчний стаз.

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

Нирковокам'яна хвороба.

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

Протромбіновий час.

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

Утилізація лікарського засобу.

Надходження лікарського засобу у навколишнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або домашні відходи. Будь-який невикористаний лікарський засіб після закінчення лікування або терміну придатності слід повернути в оригінальній упаковці постачальнику (лікарю або фармацевту) для правильної утилізації.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Застосування в період вагітності можливе у виняткових випадках за життєвими показаннями, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Відповідні дослідження цефтріаксону/сульбактаму не проводилися. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, препарат може впливати на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Добова доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 1,5-3 г препарату Цефтраксам 1 раз на добу (залежно від типу і тяжкості інфекції). Дозу г рекомендується вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії. У тяжких випадках або при інфекціях, збудники яких мають знижену чутливість до цефтріаксону, добову дозу Цефтраксаму можна збільшувати до 6 г (4 г цефтріаксону). Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 6 г (4 г цефтріаксону та 2 г сульбактаму), розподілених на два введення у рівній кількості.

Діти

□ Для новонароджених (віком до 14 днів) і недоношених дітей (від 41 тижня скоригованого віку): 20-50 мг /кг маси тіла (за цефтріаксоном) вводять 1 раз на добу протягом щонайменше 60 хвилин для

попередження витіснення білірубіну зі зв'язку з альбумінами крові та зменшення потенційного ризику білірубінової енцефалопатії. Зважаючи на недорозвиненість ферментної системи, добова доза не повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла (за цефтріаксоном). При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

□ Для дітей віком від 15 днів до 12 років – 80 мг/кг маси тіла (за цефтріаксоном) 1 раз на добу. Доз понад 80 мг/кг маси тіла слід уникати (за винятком випадків менінгіту) через підвищення ризику розвитку жовчних преципітатів.

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

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

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

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

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

При одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтріаксону у плазмі крові.

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

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

Комбінована терапія. Існують дані щодо синергізму при одночасному застосуванні цефтріаксону та аміноглікозидів відносно багатьох грамнегативних мікроорганізмів. 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 в рекомендованих дозах.

Дозування в особливих випадках

При бактеріальному менінгіті у немовлят і дітей віком до 12 років лікування починають з дози 100 мг/кг маси тіла (але не більше 4 г за цефтріаксоном) 1 раз на добу. Після ідентифікації збудника та визначення його чутливості дозу можна відповідно зменшити. Для новонароджених віком до 2 тижнів не слід перевищувати дозу 50 мг/кг/добу (за цефтріаксоном)

Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні	Для лікування гонореї (спричинюючої утворюючої)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів	
<i>Enterobacteriaceae</i>	10-14 днів	

і неутворюючими пеніциліназу штамми) рекомендується призначати одноразову дозу 250 мг внутрішньом'язово (за цефтріаксоном).

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

Тривалість лікування Цефтрактамом залежить від характеру і ступеня тяжкості патологічного процесу, даних бактеріологічних досліджень та звичай становить 4-14 діб, але при тяжких інфекційних захворюваннях може знадобитися більш тривала терапія. Застосування препарату повинно тривати (як і будь-яка антибіотикотерапія) як мінімум ще 48-72 години після зникнення симптомів захворювання і підтвердження ефекту лікування результатами бактеріологічного аналізу.

Приготування розчинів

Розчини готують безпосередньо перед застосуванням. Після додавання розчинника потрібно візуально оцінити повноту розчинення. Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі (або протягом 24 годин при температурі 28 °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.

Цефтраксам застосовують внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Для внутрішньом'язової ін'єкції вміст флакона розчиняють у 5 мл стерильної води для ін'єкцій або в 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну (після попередньо проведеної проби на чутливість до лідокаїну).

Розчин вводять глибоко в сідничний м'яз, не більше 1 г (в перерахуванні на цефтріаксон) в одну сідницю.

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно!

Для внутрішньовенних ін'єкцій вміст флакона розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій вільно вводять (2-4 хвилини).

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

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

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Не застосовувати лідокаїн як розчинник дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми. Існує обмежена інформація про випадки передозування. У разі передозування можливі нудота, блювання, діарея, посилення проявів побічних реакцій. Високі концентрації бета-лактамічних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричинити неврологічні реакції, зокрема судоми.

Лікування. Проводять симптоматичну і підтримуючу терапію. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз не ефективні. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Травний тракт: рідкі випорожнення/діарея, дисбіоз, диспепсія, нудота, блювання, стоматит, глосит, дисгевзія, біль у животі, метеоризм, зниження апетиту (зазвичай помірно виражені, минають протягом /після припинення лікування); панкреатит (можливо, через обструкцію жовчних шляхів), шлунково-кишкова кровотеча.

Гепатобілярна система: преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі*; підвищення білірубіну, активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази в плазмі крові, дисфункція печінки, гепатит та/або холестатична жовтяниця, ядерна жовтяниця.

Система кровотворення: еозинофілія, лейкопенія, лейкоцитоз, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гранулоцитопенія, базофілія, анемія, включаючи гемолітичну анемію, епістаксис, подовження /скорочення протромбінового часу, коагулопатії (гіпопротромбінемія, зниження рівня плазмових факторів згортання крові (II, VII, IX, X)), агранулоцитоз (зазвичай після 10 днів лікування і сумарної дози цефтріаксону ≥ 20 г).

Нервова система: головний біль, запаморочення, можливі судомні напади.

Органи слуху і рівноваги: вертиго.

Сечовидільна система: підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, циліндрурія, глюкозурія, гематурія, олігурія, інтерстиціальний нефрит, утворення преципітатів цефтріаксону у нирках (зазвичай зворотне)*, анурія, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз.

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

Імунна система: реакції гіперчутливостів т.ч. анафілактичні реакції (в т.ч. анафілактичний шок), анафілактоїдні реакції, сироваткова хвороба.

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

Дихальні розлади: задишка, бронхоспазм, алергічні пневмоніти.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: озноб, пропасниця, слабкість, підвищене потовиділення, біль або інфільтрат у місці введення; флебіт або тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні.

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

Вплив на результати лабораторних аналізів: гіперазотемія, можуть відзначатися хибнопозитивні результати реакції Кумбса, проби на галактоземію, при визначенні глюкози в сечі неферментативними методами.

Інфекції та інвазії.

Випадки діареї після застосування цефтріаксону/сульбактаму можуть бути пов'язані із надмірним ростом *Clostridium difficile*.

Тактика лікування має включати введення адекватної кількості рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

***Преципітати кальцієвої солі цефтріаксону.**

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

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

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким препарат вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень цефтріаксону, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні була різною, у деяких дослідженнях – понад 30 %. При повільному введенні препарату (впродовж 20-30 хвилин) частота утворення преципітатів, очевидно, нижча. Утворення преципітатів зазвичай не супроводжується симптомами, але у рідкісних випадках виникали такі клінічні симптоми, як біль, нудота і блювання. В таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтріаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення з іншими лікарськими засобами.

Фармацевтично несумісний з іншими антимікробними засобами. Не допускається змішувати розчин препарату в одній ємності з іншими антибіотиками з розчинами, які містять кальцій (такими як розчини Г артмана та Рінгера).

Несумісний з аmsакрином, ванкомицином, флуконазолом, лабеталолом аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника.

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**ЦЕФТРАКТАМ
(CEFTRACAM)****Состав:**

действующие вещества: цефтриаксон, сульбактам;

1 флакон содержит цефтриаксона (в виде натриевой соли стерильной) 500 мг или 1000 мг и сульбактама (в виде натриевой соли стерильной) 250 мг или 500 мг соответственно.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета, слегка гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Другие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон, комбинации. Код АТХ J01D D54.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цефтрактам является комбинацией цефтриаксона и сульбактама натрия. Цефтриаксон – полусинтетический антибиотик группы бета-лактамов, цефалоспорин III поколения; он оказывает бактерицидное действие, механизм которого связан с угнетением активности фермента транспептидазы, нарушением биосинтеза пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов; обладает широким спектром действия.

Активен в отношении грамположительных аэробов: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитических стрептококков группы А (*S.pyogenes*), стрептококков группы В (*S.agalacticae*), группы

Viridans, стрептококков неэнтерококковой группы D; грамотрицательных аэробов: *E.coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (включая *K.pneumoniae*), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* (в т.ч. *S.typhi*), *Serratia spp.* (включая *S.marcescens*), *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* (в т.ч. *Y.enterocolitica*), *Treponema pallidum*; анаэробов: *Bacteroides spp.* (включая некоторые штаммы *B.fragilis*), *Clostridium spp.* (однако большинство штаммов *C.difficile* обладают резистентностью), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* (за исключением *F.mortiferum* и *F.varium*). Препарат активен в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином первых поколений, аминогликозидам.

К действию препарата устойчивы: стафилококки, резистентные к метициллину; большинство штаммов энтерококков (в том числе *S.faecalis*) и стрептококки группы D; много штаммов бета-лактамазопродуцирующих *Bacteroides spp.* (*B.fragilis*).

Сульбактам натрия является производным основного пенициллинового ядра. Применяется только парентерально. По химической структуре это сульфон натрия пенициллина. Содержит 92 мг натрия (4 мЭкв) на 1 г.

Сульбактам не имеет выраженной антибактериальной активности, за исключением активности против *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*. Однако биохимические исследования на бесклеточных бактериальных системах показали, что сульбактам является необратимым ингибитором важнейших бета-лактамаз, продуцируемых микроорганизмами, резистентными к бета-лактамам антибиотикам.

Способность сульбактама предотвращать инактивацию пенициллинов и цефалоспоринов ферментами микроорганизмов подтверждена в ходе исследований с использованием резистентных штаммов, в отношении которых сульбактам проявляет синергизм с цефалоспорином. Сульбактам также связывается с некоторыми белками, которые связывают цефтриаксон, поэтому препараты цефтриаксона/сульбактама часто проявляют более выраженное действие на штаммы, чувствительные к цефтриаксону, чем сам цефтриаксон. Особенность действия сульбактама заключается в том, что при распаде его молекулы разрушается фермент цефтриаксоназа.

Фармакологическая совместимость цефтриаксона/сульбактама изучалась во время нескольких исследований, в ходе которых было доказано отсутствие фармакологического взаимодействия компонентов. Сходные результаты были получены при исследовании комбинаций сульбактама с другими бета-лактамами антибиотиками: цефоперазоном, ампициллином, амоксицилином, пиперациллином; поэтому дозировка производится исходя из кратности введения антибиотика цефтриаксон/сульбактам 1-2 раза в сутки.

Фармакокинетика.

Фармакокинетика цефтриаксона. Период полувыведения у здоровых взрослых добровольцев составляет около 8 часов. У младенцев до восьмидневного возраста и у пожилых людей период полувыведения примерно вдвое больше. У взрослых 50-60 % цефтриаксона выделяется в неизменной форме с мочой, а 40-50 % – также в неизменной форме с желчью. Под влиянием кишечной флоры цефтриаксон превращается в неактивный метаболит. У грудных детей примерно 70 % введенной дозы выделяется почками. При почечной недостаточности или при патологии печени у взрослых фармакокинетика цефтриаксона почти не изменяется, период элиминации удлиняется незначительно. При нарушении функции почек увеличивается выделение с желчью, а если имеет место патология печени, то увеличивается выделение цефтриаксона почками. Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином и это связывание обратно пропорционально концентрации: например, при концентрации препарата в сыворотке крови менее 100 мг/л связывание цефтриаксона с белками составляет 95 %, а при концентрации 300 мг/л – только 85 %. Благодаря более низкому содержанию альбуминов в интерстициальной жидкости концентрация цефтриаксона в ней выше, чем в сыворотке крови. Как сульбактам, так и цефтриаксон хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма.

Фармакокинетика сульбактама. После внутримышечного введения 0,5 г сульбактама его максимум в крови наблюдается на 30 минуте после введения. Биодоступность внутримышечных и внутривенных доз одинакова. Период полувыведения сульбактама составляет 1 час. До 85 % сульбактама выводится с мочой в течение 8 часов после введения. Около 38 % сульбактама обратимо связывается с белками плазмы крови. Данных о наличии какого-либо фармакокинетического взаимодействия между сульбактамом и цефтриаксоном при введении комбинации цефтриаксон/сульбактам нет.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечалось. При введении препарата каждые 8-12 часов кумуляции не отмечалось.

Проникновение в спинномозговую жидкость. Концентрация препарата в ликворе выше у пациентов с менингитом, чем у здоровых добровольцев. У детей, в том числе новорожденных, в случае бактериального менингита в среднем 17 % концентрации препарата в сыворотке крови диффундирует в спинномозговую жидкость, что примерно в 4 раза больше, чем при асептическом менингите. Через 24 часа после внутривенного введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела концентрация в спинномозговой жидкости превышала 1,4 мг/л. У взрослых больных с менингитом через 2-2,5 часа после введения цефтриаксона в дозе 50 мг/кг массы тела концентрация цефтриаксона многократно превышала минимальную дозу, которая необходима для подавления бактериальных возбудителей менингита.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами :

- инфекции нижних отделов дыхательных путей;
- инфекции ЛОР-органов (в т.ч. острый бактериальный отит среднего уха);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции костей и суставов;
- септицемия;
- инфекции органов брюшной полости (в т.ч. перитонит, инфекции желчевыводящих путей и пищеварительного тракта);
- бактериальный менингит;
- гонорея;
- профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

При назначении Цефтрактама необходимо соблюдать официальные рекомендации по антибиотикотерапии и рекомендации по профилактике антибиотикорезистентности.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к цефтриаксону, сульбактаму, к любому антибиотику цефалоспоринового ряда, к лидокаину (внутримышечное введение).
- Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (пенициллинам, монобактамам, карбапенемам).
- Недоношенные новорожденные до 41 недели с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + календарный возраст)*.
- Доношенные новорожденные (до 28 дней жизни):
 - с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией, ацидозом (при этих состояниях связывание билирубина с белками крови снижается)*;
 - при потребности (или ожидается, что будут требовать) внутривенного введения препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов из-за риска образования преципитатов цефтриаксона-кальция в легких и почках (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

*В исследованиях *in vitro* было показано, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови, что приводит к возможному риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Перед внутримышечным введением цефтриаксона следует обязательно исключить наличие противопоказаний к применению лидокаина, если его применяют как растворитель (см. раздел «Особенности применения», инструкцию по медицинскому применению лидокаина, особенно противопоказания).

Растворы цефтриаксона/сульбактама, содержащие лидокаин, никогда не следует вводить внутривенно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Препараты кальция. Из-за риска возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона не следует применять кальцийсодержащие растворы, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для восстановления препарата во флаконах или для дальнейшего разведения восстановленного раствора для внутривенного введения.

Преципитаты цефтриаксона-кальция также могут образовываться при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе. Цефтриаксон нельзя вводить одновременно с внутривенными кальцийсодержащими растворами, в т.ч. с кальцийсодержащими растворами для длительных инфузий, такими как растворы для парентерального питания, с помощью Y-образной системы. Однако, за исключением новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один после одного, если между инфузиями тщательно промыть инфузионную систему совместимой жидкостью. В исследованиях *in vitro* с использованием плазмы крови взрослых и плазмы пуповинной крови новорожденных было показано, что у новорожденных существует повышенный риск образования преципитатов цефтриаксона-кальция (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Нет сообщений о взаимодействии между цефтриаксоном и *пероральными* кальцийсодержащими препаратами, о взаимодействии между цефтриаксоном *при внутримышечном применении* и кальцийсодержащими препаратами, применяемыми внутривенно или перорально.

Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, антагонисты витамина К (такие как варфарин). Повышение риска кровотечений. Усиление эффекта *антагонистов витамина К*. Рекомендуется частый контроль международного нормализованного соотношения (INR) и соответствующая коррекция доз *антагонистов витамина К* во время и после применения цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»).

Аминогликозиды. Существуют противоречивые данные относительно потенциального усиления токсического воздействия аминогликозидов на почки при их применении с цефалоспоридами. В таких случаях в клинической практике следует тщательно мониторировать уровень аминогликозидов и функцию почек.

При необходимости комбинированного лечения следует вводить их отдельно в разные места и не смешивать в одном шприце или в одном растворе для инфузии из-за физико-химической несовместимости.

Бактериостатические антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклины). Возможно снижение бактерицидного эффекта цефтриаксона.

В исследовании *in vitro* при применении хлорамфеникола в комбинации с цефтриаксоном наблюдались антагонистические эффекты. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Другие бета-лактамы антибиотики. Возможно развитие перекрестных аллергических реакций.

Петлевые диуретики. При одновременном применении высоких доз цефтриаксона и мощных диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось.

Пробенецид. Не влияет на тубулярную секрецию цефтриаксона (в отличие от других цефалоспоринов).

Гормональные контрацептивы. Как и при применении других антибиотиков снижается эффективность гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после его завершения.

Этанол. Не наблюдалось эффектов, похожих на действие дисульфирама. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольную группу, которая могла бы вызвать непереносимость *этанола* или кровотечение, что свойственно некоторым другим цефалоспоридам.

Подобно другим антибиотикам, цефтриаксон может снижать терапевтический эффект *вакцины против тифа*, однако такой эффект распространяется только на *ослабленный штамм Ty21*.

Вещества, используемыми при лабораторных анализах. Возможен ложноположительный результат реакции на глюкозу в моче при применении раствора Бенедикта или Фелинга.

Раствор Цефтрактама несовместим и его не следует смешивать в одной емкости или одновременно вводить с *амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами*.

Особенности применения.

Реакции гиперчувствительности.

Как и при применении других цефалоспоринов и бета-лактамовых антибиотиков, сообщалось о случаях тяжелых острых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом, даже если в подробном анамнезе не было соответствующих указаний. При развитии таких реакций применение препарата следует немедленно прекратить и ввести адреналин (эпинефрин), глюкокортикоиды, принять другие надлежащие неотложные меры.

Перед началом лечения пациента следует расспросить о наличии в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, другим бета-лактамовым антибиотикам. Существует возможность перекрестных аллергических реакций между пенициллинами и цефалоспорином. С осторожностью следует применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой гиперчувствительности к другим бета-лактамовым препаратам.

Зарегистрированы случаи таких тяжелых побочных реакций со стороны кожи, как синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз); однако частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами.

Описаны случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках с летальным исходом у недоношенных и доношенных младенцев до 1 месяца. По меньшей мере одному из этих пациентов цефтриаксон и кальций вводили в разное время и через разные внутривенные инфузионные системы. Согласно имеющимся научным данным не зарегистрировано подтвержденных случаев образования внутрисосудистых преципитатов, кроме как у новорожденных, которым вводили цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или какие-либо другие кальцийсодержащие препараты. В исследованиях *in vitro* было показано, что новорожденные имеют повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастных групп. Пациентам любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или одновременно вводить вместе с какими-либо кальцийсодержащим внутривенными растворами, даже при использовании различных инфузионных систем или при введении препаратов в различные инфузионные участки.

Однако пациентам от 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один после одного, при условии введения препаратов через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены/тщательного промывания инфузионной системы между введением этих средств физиологическим солевым раствором, чтобы предотвратить образование преципитатов. Пациентам, нуждающимся в непрерывных инфузиях кальцийсодержащих растворов для полного парентерального питания (ППП), врач может назначить альтернативное антибактериальное лечение, не связанное с подобным риском образования преципитатов. Если применение цефтриаксона пациентам, которые нуждаются в ППП, признано необходимым, растворы для ППП и цефтриаксон можно вводить одновременно, но через разные инфузионные системы и в разные участки тела. Кроме того, введение растворов для ППП можно приостановить на время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

Дети.

Безопасность и эффективность цефтриаксона/сульбактама у новорожденных, младенцев и детей были установлены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Цефтриаксон противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным с риском развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия.

Сообщалось о случаях иммуноопосредованной гемолитической анемии у пациентов, получавших цефалоспорины, включая цефтриаксон (см. раздел «Побочные реакции»). Тяжелые случаи гемолитической анемии (в т.ч. с летальным исходом) были зарегистрированы в течение лечения препаратом как у взрослых, так и у детей. В случае развития анемии во время лечения препаратом следует рассмотреть возможность данного диагноза и отменить антибиотик до определения этиологии анемии.

Длительное лечение.

В течение длительного лечения препаратом рекомендуется регулярно контролировать развернутый анализ крови.

Колит/чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов.

О случаях антибиотик-ассоциированного колита/псевдомембранозного колита сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая цефтриаксон/сульбактам. Тяжесть проявлений может колебаться от легкой до угрожающей жизни, поэтому важно рассматривать возможность данного диагноза у всех пациентов, у которых во время или после применения цефтриаксона возникла диарея (см. раздел «Побочные реакции»). Следует рассмотреть необходимость прекращения терапии цефтриаксоном и применения специфической терапии против *Clostridium difficile*. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует.

Как и при применении других антибактериальных средств, возможно развитие суперинфекции, вызванной нечувствительными к препарату микроорганизмами.

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

В случае тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на результаты серологических исследований.

При применении цефтриаксона тест Кумбса может давать ложноположительные результаты. Также цефтриаксон может вызывать ложноположительные результаты при проведении пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче неферментативными методами. Поэтому в течение лечения цефтриаксоном уровни глюкозы в моче следует определять с помощью ферментативных методов анализа (см. раздел «Побочные реакции»).

Натрий.

Цефтриаксона натриевая соль и сульбактама натриевая соль содержат натрий, что необходимо учитывать пациентам, придерживающимся диеты с контролируемым содержанием натрия.

При артериальной гипертензии и нарушении водно-электролитного баланса следует контролировать содержание натрия в плазме крови.

Антибактериальный спектр.

Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериальной активности и может быть неприемлемым для применения как монотерапия при лечении определенных типов инфекции, кроме случаев, когда возбудитель уже подтвержден (см. раздел «Способ применения и дозы»). В случае полимикробных инфекций, когда среди подозреваемых возбудителей есть резистентные к цефтриаксону, следует рассмотреть необходимость применения дополнительных антибиотиков.

Применение лидокаина.

Если как растворитель применяют раствор лидокаина, препарат можно вводить только внутримышечно. Перед введением препарата следует обязательно учесть противопоказания к применению лидокаина, предостережения и другую соответствующую информацию, приведенную в инструкции для медицинского применения лидокаина (см. раздел «Противопоказания»). Раствор лидокаина ни в коем случае нельзя вводить внутривенно.

Желчекаменная болезнь.

В случае наличия на сонограмме теней следует учитывать возможность образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона. Тени, которые были ошибочно приняты за желчные камни, наблюдались на сонограмме желчного пузыря и наблюдались чаще при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сутки и выше. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата детям. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. В редких случаях образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона сопровождалось симптоматикой. Риск образования преципитатов возрастает при продолжительности лечения, превышающей 14 дней, при почечной недостаточности, обезвоживании или парентеральном питании. При наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение. Врач должен рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата, учитывая результаты оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае (см. раздел «Побочные реакции»).

Желчный стаз.

При применении цефтриаксона были зарегистрированы случаи панкреатита, возможно вызванные обструкцией желчных путей. Большинство пациентов имели факторы риска развития холестаза и билиарного сладжа, такие как предыдущая значительная терапия, тяжелая болезнь, полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что триггером или кофактором этого осложнения может быть образование в желчных путях преципитатов в результате применения цефтриаксона.

Почечнокаменная болезнь.

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, которые исчезали после отмены цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»). При наличии симптомов следует сделать ультразвуковое обследование. Решение о применении препарата пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач с учетом результатов оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае.

Протромбиновое время.

Цефтриаксон может увеличивать протромбиновое время, поэтому пациентам с нарушением синтеза или недостаточностью витамина К (например, в случае хронических заболеваний печени, если пациент пожилого возраста, вследствие недоедания), а также пациентам, которые получали длительную терапию антикоагулянтами, предшествовавшую назначению Цефтрактама, следует контролировать протромбиновое время и при его увеличении до начала или во время терапии препаратом назначать витамин К (10 мг/неделю).

Утилизация лекарственного средства.

Поступление лекарственного средства в окружающую среду следует свести к минимуму. Следует избегать попадания лекарственного средства в канализационную систему или домашние отходы. Любое неиспользованное лекарственное средство после окончания лечения или срока годности следует вернуть в оригинальной упаковке поставщику (врачу или фармацевту) для правильной утилизации.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение в период беременности возможно в исключительных случаях по жизненным показаниям, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Соответствующие исследования цефтриаксона/сульбактама не проводились. В связи с возможностью возникновения таких побочных реакций, как головокружение, препарат может влиять на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента повышенной чувствительности к антибиотику и к лидокаину (в случае внутримышечного способа введения), сделав кожную пробу.

Суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 1,5-3 г препарата Цефтрактама 1 раз в сутки (в зависимости от типа и тяжести инфекции). Дозу 3 г рекомендуется вводить в виде внутривенной инфузии. В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых имеют сниженную чувствительность к цефтриаксону, суточную дозу Цефтрактама можно увеличивать до 6 г (4 г цефтриаксона). Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 6 г (4 г цефтриаксона и 2 г сульбактама), распределенных на два введения в равном количестве.

Дети

Для новорожденных (до 14 дней) и недоношенных детей (от 41 недели скорректированного возраста): 20-50 мг/кг массы тела (по цефтриаксону), вводят 1 раз в сутки в течение не менее 60 минут для предупреждения вытеснения билирубина из связи с альбуминами крови и уменьшения потенциального риска билирубиновой энцефалопатии. Учитывая недоразвитие ферментной системы, суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела (по цефтриаксону). При определении дозы препарата для доношенных и недоношенных детей отличий нет.

Для детей от 15 дней до 12 лет: 20-80 мг/кг массы тела (по цефтриаксону) 1 раз в сутки. Доз выше 80 мг/кг массы тела следует избегать (исключая случаи менингита) из-за повышения риска развития желчных преципитатов.

Детям с массой тела более 50 кг назначают дозы, как для взрослых.

Внутривенно дозы 50 мг/кг массы тела (по цефтриаксону) или выше следует вводить медленно, в течение 30-60 минут, путем капельной инфузии.

Для пациентов пожилого возраста дозы соответствуют дозам для взрослых при условии удовлетворительной функции печени и почек.

Пациентам с *нарушением функции почек* при нормальной функции печени нет необходимости уменьшать дозу препарата. Лишь в случае почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза Цефтрактамана должна превышать 3 г (2 г цефтриаксона).

Пациентам с *нарушением функции печени* при нормальной функции почек нет необходимости уменьшать дозу.

При *одновременной тяжелой почечной и печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови.

Пациентам, находящимся на *гемодиализе*, не требуется дополнительного введения препарата после диализа. Следует контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови для возможной коррекции дозы, поскольку у этих пациентов может снижаться скорость его выведения.

Суточная доза Цефтрактамана для пациентов, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 3 г (2 г цефтриаксона).

Комбинированная терапия. Существуют данные относительно синергизма при одновременном применении цефтриаксона и аминогликозидов в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов. Несмотря на то, что повышенную эффективность таких комбинаций не всегда можно предугадать, ее следует иметь в виду при наличии тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить отдельно в рекомендованных дозах.

Дозирование в особых случаях

При *бактериальном менингите* у грудных детей и детей в возрасте до 12 лет лечение начинают с дозы 100 мг/кг массы тела (но не более 4 г по цефтриаксону) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Для новорожденных в возрасте до 2 недель не следует превышать дозу 50 мг/кг/сутки (по цефтриаксону).

Наилучшие результаты достигались при такой продолжительности лечения:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дня	Для лечения <i>гонореи</i> (вызванной образующими
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 дней	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 дней	
<i>Enterobacteriaceae</i>	10-14 дней	

и необразующими пенициллиназу штаммами) рекомендуется назначать разовую дозу 250 мг внутримышечно (по цефтриаксону).

Для *профилактики послеоперационных осложнений* вводят однократно за 30-90 минут до начала операции 1,5-3 г Цефтрактамана (1-2 г цефтриаксона) в зависимости от степени опасности заражения. При операциях на толстой и прямой кишке одновременно (но отдельно) вводят препарат одного из 5-нитроимидазолов (например, орнидазол).

Длительность лечения Цефтрактамом зависит от характера и степени тяжести патологического процесса, данных бактериологических исследований и обычно составляет 4-14 суток, но при тяжелых инфекционных заболеваниях может потребоваться более длительная терапия. Применение препарата должно продолжаться (как и любая антибиотикотерапия) как минимум еще 48-72 часа после исчезновения симптомов заболевания и подтверждения эффекта лечения результатами бактериологического анализа.

Приготовление растворов

Растворы готовят непосредственно перед применением. После добавления растворителя нужно визуально оценить полноту растворения. Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 2-8 °С). В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Это свойство активного вещества не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Цефтрактам применяют внутривенно или внутримышечно.

Для *внутримышечной инъекции* содержимое флакона растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций или в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина (после предварительной проведенной пробы на чувствительность к лидокаину).

Раствор вводят глубоко в ягодичную мышцу не более 1 г (в пересчете на цефтриаксон) в одну ягодицу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Для *внутривенных инъекций* содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций и медленно вводят (2-4 минуты).

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора содержимое флакона растворяют в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионы кальция:

- 5 % раствор глюкозы;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 0,45 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор глюкозы + 0,225 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор глюкозы + 0,9 % раствор натрия хлорида;
- вода для инъекций.

Дети.

Препарат применяют в педиатрической практике (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Не применять лидокаин как растворитель детям до 12 лет.

Передозировка.

Симптомы. Существует ограниченная информация о случаях передозировки. В случае передозировки возможны тошнота, рвота, диарея, усиление проявлений побочных реакций. Высокие концентрации бета-лактамных антибиотиков в спинномозговой жидкости могут вызывать неврологические реакции, в частности судороги.

Лечение. Проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Пищеварительный тракт: жидкие испражнения/диарея, дисбиоз, диспепсия, тошнота, рвота, стоматит, глоссит, дисгевзия, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита (обычно умеренно выражены, проходят в течение/после прекращения лечения); панкреатит (возможно, из-за обструкции желчных путей), желудочно-кишечное кровотечение.

Гепатобилиарная система: преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре*; повышение билирубина, активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы в плазме крови, дисфункция печени, гепатит и/или холестатическая желтуха, ядерная желтуха.

Система кроветворения: эозинофилия, лейкопения, лейкоцитоз, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гранулоцитопения, базофилия, анемия, включая гемолитическую анемию, эпистаксис, удлинение/укорочение протромбинового времени, коагулопатии (гипопротромбинемия, снижение уровня плазменных факторов свертывания крови (II, VII, IX, X)), агранулоцитоз (обычно после 10 дней лечения и суммарной дозы цефтриаксона ≥ 20 г).

Нервная система: головная боль, головокружение, возможны судорожные приступы.

Органы слуха и равновесия: вертиго.

Мочевыделительная система: повышение уровня мочевины и креатинина в крови, цилиндрурия, глюкозурия, гематурия, олигурия, интерстициальный нефрит, образование преципитатов цефтриаксона в почках (обычно обратимое)*, анурия, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз.

Кожа и подкожная клетчатка: кожные высыпания, аллергический дерматит, зуд, крапивница, отеки, включая ангионевротический отек, экзантема, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции (в т.ч. анафилактический шок), анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь.

Сердечно-сосудистые расстройства: повышение/снижение артериального давления, ощущение сердцебиения, приливы.

Дыхательные расстройства: одышка, бронхоспазм, аллергические пневмониты.

Общие расстройства и реакции в месте введения препарата: озноб, лихорадка, слабость, повышенное потоотделение, боль или инфильтрат в месте введения; флебит или тромбофлебит при внутривенном введении.

Инфекции и инвазии: возможно развитие суперинфекции (вторичные грибковые инфекции, в т.ч. кандидомикоз, микоз половых органов и инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами), псевдомембранозный энтероколит.

Влияние на результаты лабораторных анализов: гиперазотемия, могут отмечаться ложноположительные результаты реакции Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче ферментативными методами.

Инфекции и инвазии.

Случаи диареи после применения цефтриаксона/сульбактама могут быть связаны с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*.

Тактика лечения должна включать введение адекватного количества жидкости и электролитов (см. раздел «Особенности применения»).

*Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона.

Редкие случаи тяжелых побочных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированы у недоношенных и доношенных новорожденных (< 28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и препараты кальция. При аутопсии в легких и почках были обнаружены преципитаты кальциевой соли цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием малого объема крови у них и более длительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи *образования преципитатов в почках*, преимущественно у детей старше 3 лет, получавших большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг/сутки), или при кумулятивной дозе свыше 0 г и имевших дополнительные факторы риска (ограниченное употребление жидкости, дегидратация, ограничение подвижности, постельный режим). Образование преципитатов может сопровождаться симптомами или быть бессимптомным, может приводить к почечной недостаточности и анурии, которые обычно исчезают после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Особенности применения»). Зарегистрированы случаи *образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре*, преимущественно у пациентов, которым препарат вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований цефтриаксона, частота образования преципитатов при внутривенном введении была разной, в некоторых исследованиях – более 30 %. При медленном введении препарата (в течение 20-30 минут) частота образования преципитатов, очевидно, ниже. Образование преципитатов обычно не сопровождается симптомами, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы, как боль, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После прекращения применения цефтриаксона преципитаты обычно исчезают (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности. 2 года.

Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре или в течение 24 часов при температуре 2-8 °С.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Не смешивать в одном шприце или системе для внутривенного введения с другими лекарственными средствами.

Фармацевтически несовместим с другими антимикробными средствами. Не допускается смешивать раствор препарата в одной емкости с другими антибиотиками, с растворами, содержащими кальций (такими как растворы Гартмана и Рингера).

Несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, лабеталолом, аминогликозидами, другими антибиотиками.

Упаковка.

Порошок для раствора для инъекций по 500 мг/250 мг или 1000 мг/500 мг во флаконе; по 1 флакону по 1 флакону в пачке; по 5 флаконов в кассете, 1 кассета в пенале.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.