

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦЕФОГРАМ®
(CEFOGRAM)

Склад:

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону натрію еквівалентно 250 мг або 500 мг, або 1000 мг цефтриаксону безводному;

розчинник: вода для ін'єкцій по 5 мл або 10 мл в ампулах.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Цефограм® застосовується для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

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

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

При призначенні препарату Цефограм® необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та зокрема рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Противоказання.

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

Цефограм® протипоказаний у недоношених дітей віком 41 тиждень з врахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження).

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

Цефограм® протипоказаний у новонароджених віком до 28 днів для застосування при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. "Спосіб застосування та дози").

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Діти.

Новонароджені, немовлята і діти віком до 12 років.

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

Цефограм® протипоказаний для застосування новонародженим віком до 28 днів при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

Новонароджені та діти віком від 15 днів до 12 років: 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Дітям з масою тіла понад 50 кг призначати дози для дорослих.

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

Хворі літнього віку.

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Тривалість лікування.

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

Комбінована терапія.

Відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між препаратом Цефограм® та аміноглікозидами. Незважаючи на те, що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід мати на увазі при наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах. *Дозування в особливих випадках.*

Менінгіт.

При бактеріальному менінгіті у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинати з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно зменшити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

- *Neisseria meningitidis* 4 дні;
- *Haemophilus influenzae* 6 днів;
- *Streptococcus pneumoniae* 7 днів.

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

Гонорея.

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

Профілактика інфекцій у хірургії.

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

Ниркова та печінкова недостатність.

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

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

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

Приготування розчинів.

Готувати розчини безпосередньо перед їх застосуванням.

Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі (або протягом 24 годин при температурі 2-8 °C). Залежно від концентрації і тривалості зберігання колір розчинів може варіювати від безбарвного до ледь жовтуватого кольору. Ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Внутрішньом'язова ін'єкція.

У разі застосування у якості розчинника лідокаїну необхідно врахувати інформацію з безпеки лідокаїну.

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1000 мг розчинити у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію вводити глибоко у сідничний м'яз. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю.

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно. Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Внутрішньовенна ін'єкція.

Для внутрішньовенної ін'єкції розчинити 1000 мг препарату Цефограм® у 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (2-4 хвилини). *Внутрішньовенне вливання*

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчинити 2000 мг препарату Цефограм® в 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, вільних від іонів кальцію: 0,9 % хлорид натрію, 0,45 % хлорид натрію + 2,5 % глюкоза, 5 % глюкоза, 10 % глюкоза, 6 % декстран у розчині глюкози

5 %, 6-10 % гідроксietильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять Цефограм®, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики як при приготуванні, так і при введенні.

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

Побічні реакції.

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

Кровотворна та лімфатична система: нейтропенія, еозинофілія, лейкопенія, гранулоцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу, підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові, порушення коагуляції. Спостерігалися випадки агранулоцитозу (< 500/м³) (переважно виникають після 10 днів лікування та після застосування загальної дози цефтриаксону 20 мг і вище). Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Повідомлялося про незначне подовження протромбінового часу.

Шлунково-кишкові розлади: стоматит, глосит, неоформлений кал або дарея, нудота, блювання, панкреатит що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування. При цьому не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією препарату Цефограм® у жовчовивідних шляхах. Псевдомембранозний коліт (здебільшого спричинений *Clostridium difficile*). 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 у жовчовивідних шляхах.

Гепатобіліарні реакції: спостерігалася преципітація цефтриаксону кальцієвої солі у жовчному міхурі, найчастіше у пацієнтів, які отримували лікування дозами, що перевищують рекомендовану стандартну дозу. У дітей при внутрішньовенному застосуванні препарату спостерігалася рідка частота утворення преципітату зворотній холелітаз, у деяких випадках — 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 рекомендується симптоматичне лікування. Преципітація, як правило, є оборотною після припинення застосування цефтриаксону.

Збільшення кількості ферментів печінки у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза).

Шкіра та підшкірні тканини: висипання, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, набряки, екзантема, ексудативна багатоформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Сечовидільна система: олігурія, гематурія, глюкозурія, утворення конкрементів у нирках, головним чином у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (до 80 мг/кг на добу), або кумулятивні дози понад 10 г, а також які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Утворення конкрементів у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, яка минає після припинення лікування препаратом Цефограм®.

Загальні та розлади у місці введення: головний біль і запаморочення, пропасниця, озноб, а також анафілактичні або анафілактоїдні реакції. Може розвиватися флебіт і біль у місці ін'єкції після внутрішньовенного введення, що можна мінімізувати шляхом повільного виконання ін'єкції протягом принаймні 2-4 хвилин.

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Взаємодія з кальцієм.

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

При проведенні двох досліджень *in vitro*, у яких вивчалась взаємодія цефтриаксону та кальцію (одне дослідження із застосуванням плазми крові дорослих, інше – із застосуванням плазми крові з пуповини новонароджених). Цефтриаксон у концентрації до 1 мМ (у надлишку концентрації досягались *in vivo* після внутрішньовенного вливання протягом 30 хвилин 2 г цефтриаксону) застосовувалися у комбінації з кальцієм у концентрації до 12 мМ (48 мг/дл). Відновлення цефтриаксону з плазми крові зменшувалося при концентрації кальцію 6 мМ (24 мг/дл) чи вище у плазмі крові дорослих чи 4 мМ (16 мг/дл) чи вище у плазмі крові новонароджених. Це може відобразити утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

Вплив на результати лабораторних показників: позитивний тест Кумбса (дуже рідко). Як і інші антибіотики, Цефограм® може спричинити хибнопозитивний результат проби на галактоземію.

Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування препаратом Цефограм® глюкозурію, у разі необхідності слід визначати лише ферментним методом.

Передозування.

У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать концентрації препарату. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Діти.

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

Розчин, що містить лідокаїн, не застосовують дітям віком до 12 років.

Особливості застосування.

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

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

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

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

Протягом тривалого застосування препарату Цефограм® можливі труднощі у контролюванні нечутливих до препарату мікроорганізмів. У зв'язку з цим необхідний ретельний нагляд за пацієнтами. При виникненні суперінфекції необхідно вжити відповідні заходи.

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

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

Цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові. У зв'язку з цим застосування препарату Цефограм® новонародженим з гіпербілірубінемією протипоказане (див. розділ "Протипоказання").

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

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

Про випадки виникнення внутрішньосудинних преципітатів після одночасного застосування цефтриаксону з внутрішньовенними кальційвмісними розчинами також повідомлялося у пацієнтів інших вікових груп. Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалась у пацієнтів, які отримували цефалоспоринони, у тому числі Цефограм®.

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

У поодиноких випадках при лікуванні препаратом Цефограм® у хворих можуть відзначатися хибнопозитивні результати Кумбса. Як і інші антибіотики, Цефограм® може спричиняти хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування препаратом Цефограм® глюкозурію при необхідності слід визначати лише ферментним методом.

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

Немає даних про вплив цефтриаксону на швидкість реакції, але у зв'язку з можливістю виникнення запаморочення не слід застосовувати Цефограм®, коли є необхідність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ні в якому разі не можна застосовувати Цефограм® з кальційвмісними розчинами (розчин Рінгера)! Кальційвмісні розчини не слід призначати протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону. У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів в легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію. При одночасному застосуванні високих доз препарату Цефограм® і таких сильнодіючих діуретиків як фуросемід, порушень функції нирок не спостерігалось. Немає вказівок на те, що Цефограм® підвищує ниркову токсичність аміноглікозидів. Після прийому алкоголю одразу після прийому препарату Цефограм® не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла викликати непереносимість етанолу, а також кровотечі, властиві деяким іншим цефалоспорином. Пробенецид не впливає на виведення препарату Цефограм®. *In vitro* був виявлений антагонізм між хлорамфеніколом та цефтриаксоном.

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

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

Мікробіологія.

Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтриаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів.

Як правило, цефтриаксон активний відносно таких мікроорганізмів:

Чутливі (аеробні грампозитивні бактерії) – *Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний, групи В), β-гемолітичні стрептококи (групи А, В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

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

Чутливі (аеробні грамнегативні бактерії) – *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, салкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (в тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (інші)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалися *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (інші)*, *Providentia rettgeri**, *Providentia spp.* (інші), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоїдні), *Serratia marcescens**, *Serratia spp.* (інші)*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (інші).

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

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

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

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

* деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону внаслідок утворення β-лактамаз.

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

Цефтриаксон має високу активність *in vitro* та діє у межах вузького діапазону МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) проти більшості збудників інфекцій.

Чутливість до цефтриаксону можна визначати методом серійних розведень на агарі або бульйоні. Нижче наведені рекомендовані критерії оцінки результатів випробувань

	чутливі	проміжні	стіькі
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та інші <i>Streptococcus</i>	≤ 8 мг/л	16-32 мг/л	≥ 64 мг/л
<i>Haemophilus spp.</i>	< 2 мг/л	-	-
<i>Neisseria spp.</i>	< 0,25 мг/л	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 0,5 мг/л	1	≥ 2 мг/л

* Дані засновані на визначенні бактеріального росту при граничних концентраціях цефтриаксону відповідно до методики, подібно до тієї, яку рекомендує Національний комітет з клінічних лабораторних стандартів (НККЛС) США.

Чутливість до цефтриаксону також можна визначати методом дисків

	чутливі	проміжні	стійкі
(диск з 30 мкг цефтриаксону) Діаметр зони затримки росту	= 21 мм	20-14 мм	= 13 мм

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

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

Фармакокінетика. Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Усі основні фармакокінетичні параметри, які залежать від концентрацій препарату, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

Всмоктування. Після внутрішньом'язового введення препарат Цефограм® всмоктується швидко і повністю.

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

Розподіл

Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7-12 л. Після введення у дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більш ніж 24 годин його концентрації набагато перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для більшості збудників інфекцій більш ніж у 60 тканинах та рідинах (у тому числі легенях, серці, жовчовивідних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати). Після внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де 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 із 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л до 85 % при концентрації 300 мг/л. Завдяки нижчій концентрації альбуміну у тканинній рідині частка вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові.

Проникнення в окремі тканини

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

Цефтриаксон проникає крізь плацентарний бар'єр та в малих концентраціях – у грудне молоко.

Метаболізм

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

Виведення

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

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

від білого до жовтого кольору кристалічний порошок, розчин порошку має бути прозорий – від безбарвного до ледь жовтуватого кольору, вільний від сторонніх часток, рН розчину 6,0-8,0.

Несумісність.

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

Цефтриаксон несумісний з аmsакрином, ванкомицином, флуконазолом та аміноглікозидами.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Порошок зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Тримати флакон у зовнішній пачці.

Свіжоприготовлений розчин придатний для застосування протягом 6 годин при зберіганні при температурі не вище 25 °C або 24 години у холодильнику (5 °C).

Упаковка.

По 250 мг або 500 мг, або по 1000 мг порошку у скляних флаконах, закриті сірою гумовою пробкою та запечатані синьою кришечкою. 1 флакон, 50 флаконів або 1 флакон у комплекті з розчинником в ампулах по 5 мл або 10 мл у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Орхід Хелтхкер (відділення Орхід Кемікалс енд Фармасьютікалс Лімітед),
Orchid Healthcare (A Division of Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Limited).

Місцезнаходження.

911, Джи Ай Ді Сі, Макарпура, Вадодара – 390010 Гуджарат, Індія,
911, GIDC, Makarpura, Vadodara – 390 010, Gujarat State, India.