

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СУЛЬБАКТОМАКС
(SULBASTOMAX)

Склад:

діючі речовини: цефтріаксон, сульбактам;

1 флакон 20 мл містить: цефтріаксон натрію у перерахунку на цефтріаксон 1000 мг, сульбактам натрію у перерахунку на сульбактам 500 мг;

1 флакон 10 мл містить: цефтріаксон натрію у перерахунку на цефтріаксон 500 мг, сульбактам натрію у перерахунку на сульбактам 250 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий, блідо-жовтий/кремовий кристалічний, мало гігроскопічний порошок.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефтріаксон, комбінації. Третя генерація цефалоспоринів. Код АТХ J01D D54.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сульбактомакс – комбінований препарат, що містить:

– цефтріаксон (цефалоспорин третього покоління), який має широкий спектр дії щодо чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної мембрани;

– сульбактам – є необоротним інгібітором більшості основних бета-лактамаз, що продукуються пеніцилін-резистентними мікроорганізмами. Він чинить значну антибактеріальну дію лише щодо *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp.*, *Branhamella catarrhalis* *Pseudomonas cepacia*. Сульбактам синергічно взаємодіє з пеніцилінами та цефалоспоринами, а також зв'язується з деякими білками, що інактивують пеніцилін, тому деякі чутливі штами проявляють підвищену чутливість до комбінації порівняно з монопрепаратом бета-лактамного антибіотика.

Сульбактам активний щодо (включаючи бета-лактамазопродукуючі резистентні штами):

– грампозитивних (аеробів): *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі штами), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолітичний, групи В), бета-гемолітичні стрептококи (крім груп А, В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Необхідно враховувати, що метицилінстійкі штами *Staphylococcus spp.*, а також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes* резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтріаксону;

– грамнегативних (аеробів): *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалігеноподібні бактерії, *Citrobacter diversus* (у тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.* (інші), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалася *Branhamella catarrhallis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria*

meningitidis, *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).

Сульбактомакс, як і цефтріаксон, застосовують для лікування гонореї та сифілісу, оскільки *Treponema pallidum* чутлива до цефтріаксону *in vitro* і в експериментах на тваринах, а клінічні випробування показують, що цефтріаксон має високу ефективність щодо первинного та вторинного сифілісу;

– анаеробів: *Bacteroides spp.* (у т. ч. деякі штами *B. fragilis.*), *Clostridium spp.* (крім *C. difficile*), *Fusobacterium spp.* (за винятком *F. mortiferum* та *F. varium*), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалася *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

Примітка. Багато штамів бета-лактамазоутворювальних *Bacteroides spp.*, зокрема *B. fragilis*, а також *Clostridium difficile*, стійкі до цефтріаксону.

Оскільки основною діючою речовиною препарату є цефтріаксон, чутливість до Сульбактаму визначають за чутливістю до цефтріаксону, яку можна визначати диско-дифузійним методом

або методом серійних розведень на агарі чи бульйоні.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтріаксону має нелінійний характер.

Усі основні фармакокінетичні параметри, за винятком періоду напіввиведення ($T_{1/2}$), є дозозалежними. Всмоктування: після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація досягається через 2-3 години. Біодоступність препарату після внутрішньом'язового введення становить 100 % (по цефтріаксону).

Після введення у дозі 1-2 г цефтріаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Після внутрішньовенного застосування цефтріаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

Цефтріаксон оборотно зв'язується з альбуміном. Завдяки меншій концентрації альбуміну у тканинній рідині доля вільного цефтріаксону в ній вища, ніж у плазмі крові. Максимальна концентрація (C_{max}) у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення і становить у середньому 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтріаксону у спинномозковій рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – приблизно 4 %. У хворих на менінгіт дорослих через

2-24 години після введення дози 50 мг/кг маси тіла концентрації цефтріаксону у спинномозковій рідині у багато разів перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для найпоширеніших збудників менінгіту.

Цефтріаксон проходить крізь плацентарний бар'єр і в малих концентраціях проникає у грудне молоко.

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

50-60 % цефтріаксону виводиться у незміненому вигляді з сечею, а 40-50 % — у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтріаксону у дорослих становить приблизно 8 годин. Загальний кліренс у плазмі крові становить 10-22 мл/хв, нирковий кліренс – від 5 до 12 мл/хв. У новонароджених дітей нирками

виводиться приблизно 70 % дози. У грудних дітей у перші 8 днів життя, а також у людей літнього віку (від 75 років) період напіввиведення в середньому у 2 рази довший. У хворих із порушенням функції нирок або печінки фармакокінетика препарату змінюється незначно, відзначається лише невелике збільшення періоду напіввиведення. При порушеннях тільки функції нирок збільшується доля цефтріаксону, виведеного з жовчю, при порушеннях тільки функції печінки — доля цефтріаксону, виведеного нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Інфекції нижніх відділів дихальних шляхів;
- гострий бактеріальний отит середнього вуха;
- інфекції м'яких тканин, шкіри;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції кісток, суглобів;
- септицемія;
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і травного тракту);
- менінгіт;
- гонорея;
- профілактика інфекцій у хірургії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефтріаксону або будь-якого іншого цефалоспоринолу. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів та карбапенемів); ниркова та/або печінкова недостатність; захворювання травного тракту в анамнезі, особливо неспецифічний виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із застосуванням антибактеріальних препаратів.

Цефтріаксон протипоказаний:

Недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження)*

Доношеним новонародженим (віком ≤ 28 днів):

- із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубіну, імовірно, порушене*
- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальційвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону (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 у якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтріаксону у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону також може відбуватися при змішуванні цефтріаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтріаксон не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі із кальційвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтріаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Несумісність»).

Сумісне застосування препарату з пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект проти вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антивітаміну К як під час, так і після терапії цефтріаксоном (див. розділ «Побічні реакції»).

Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні разом із цефалоспоринами. У таких випадках слід ретельно дотримуватися рекомендацій із моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

Цефтріаксон не можна змішувати з аmsакрином, ванкоміцином, флюконазолом і аміноглікозидами.

При одночасному застосуванні високих доз цефтріаксону і таких сильнодіючих діуретиків як

фуросемід порушень функції нирок не спостерігалось.

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

Цефтріаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла спричинити непереносимість етанолу, а також кровотечі, властиві деяким іншим цефалоспоринам.

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

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

У пацієнтів, які застосовують цефтріаксон, можливі хибнопозитивні результати тесту Кумбса.

Цефтріаксон, як і інші антибіотики, може спричинити хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію.

Подібним чином, при визначенні глюкози у сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибнопозитивними. З цієї причини у період застосування цефтріаксону слід визначати рівень глюкози у сечі за допомогою ферментних методів.

Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринів. Цефтріаксон може зменшувати ефективність гормональних пероральних контрацептивів. У зв'язку з цим рекомендується застосовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після лікування.

Пробенецид не впливає на виведення цефтріаксону.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні цефтріаксону повідомлялося про випадки анафілактичних реакцій (включаючи анафілактичний шок) з летальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтріаксону, інших цефалоспоринів або інших типів бета-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтріаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших бета-лактамних препаратів.

При виникненні алергічних реакцій препарат слід одразу відмінити та призначити відповідне лікування.

Імовірність анафілактичних реакцій підвищується у хворих на анафілаксію в анамнезі та у тих, хто страждає на реакції гіперчутливості до різних алергенів, з обережністю застосовувати пацієнтам зі схильністю до алергічних діатезів.

Зареєстровано випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри [синдром Стівенса – Джонсона або синдром Лаелла/ токсичний епідермальний некроліз і лікарська реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром)], які пов'язані з лікуванням цефтріаксоном та можуть бути загрозливими для життя або летальними, однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Енцефалопатія

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або розладами центральної нервової системи. Якщо підозрюється енцефалопатія, пов'язана із застосуванням цефтріаксону (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування цефтріаксону.

Реакція Яриша – Герксгеймера.

У деяких пацієнтів, які мають інфекцію, спричинену спірохетами, може виникати реакція Яриша – Герксгеймера одразу після початку терапії цефтріаксоном. Ця реакція зазвичай є самообмежувальним станом або може бутивилікувана за допомогою симптоматичного лікування. При виникненні цієї реакції застосування антибіотика можна не припиняти.

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

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

На тлі застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і цефтріаксону та сульбактаму, 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, що 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 2-х місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів. Слід обмірковувати припинення терапії цефтріаксоном та застосування відповідних засобів проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можуть виникати суперінфекції, спричинені нечутливими до препарату мікроорганізмами.

За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *Clostridium difficile* та хірургічне обстеження.

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

Спектр антибактеріальної активності.

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

Жовчокам'яна хвороба.

У випадку наявності на сонограмі тіней слід зважити на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону. Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала 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 рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону супроводжувалося симптоматикою. У разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Жовчний стаз.

У хворих, яким вводили цефтріаксон, описані поодинокі випадки панкреатиту, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів. Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та утворення біліарного

сладжу, такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба та повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що ініціюючим або додатковим фактором розвитку цього порушення може бути утворення у жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування препарату Сульбактомакс.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування препарату пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку.

Діти.

Цефтріаксон, що входить до складу препарату, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові. У зв'язку з цим застосування цефтріаксону протипоказано недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Тяжка ниркова та печінкова недостатність.

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

У хворих із порушеною функцією нирок, за умови нормальної функції печінки, дозу Сульбактомаксу зменшувати не потрібно. При недостатності нирок (кліренс креатиніну нижче

10 мл/хв) необхідно, щоб добова доза цефтріаксону не перевищувала 2 г.

У хворих із порушеною функцією печінки, за умови збереження функції нирок, дозу Сульбактомаксу зменшувати немає необхідності.

У випадках одночасної наявності тяжкої патології печінки і нирок концентрацію цефтріаксону у сироватці крові необхідно регулярно контролювати. У хворих, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату після проведення цієї процедури змінювати немає необхідності.

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

Взаємодія з лікарськими засобами, що містять кальцій.

У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у легенях та нирках із летальними наслідками. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтріаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно з наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтріаксон та кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону порівняно з пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтріаксону пацієнтам будь-якого віку препарат не можна змішувати або вводити одночасно з будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні препаратів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів цефтріаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після

одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни чи ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальційвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), медичні працівники можуть призначити альтернативні антибактеріальні засоби, застосування яких не пов'язане з подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтріаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтріаксон можна вводити одночасно, хоча і через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Також введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтріаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, в тому числі цефтріаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки тяжкої гемолітичної анемії, у тому числі летальні, повідомлялося як у дорослих пацієнтів, так і у дітей. Якщо під час застосування цефтріаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспорину, та припинити застосування цефтріаксону до встановлення етіології захворювання.

Довготривале лікування.

Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

Натрій.

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

Вплив на результати серологічних досліджень.

При застосуванні препарату Сульбактомакс тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтріаксон може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

При визначенні глюкози у сечі неферментними методами можуть бути отримані хибнопозитивні результати. Протягом застосування Сульбактомаксу рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування лідокаїну.

Якщо в якості розчинника застосовувати розчин лідокаїну, цефтріаксон 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.

Утилізація лікарського засобу.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє 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. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування цефтріаксону вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, перитата постнатальний розвиток. Під час вагітності, зокрема у I триместрі, цефтріаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

Годування груддю.

Цефтріаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні препарату у терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibiliзації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтріаксону з урахуванням користі від грудного годування для дитини та користі від терапії для жінки.

Фертильність.

У дослідженнях репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.

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

Відповідних досліджень не проводили. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, Сульбактомакс може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами. Пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Перед застосуванням проводять шкірні проби на чутливість до антибіотика та до лідокаїну.

Дорослі і діти віком від 12 років: по 1-2 г (у перерахуванні на цефтріаксон) 1 раз на добу (кожні 24 години). У тяжких випадках або інфекціях, збудники яких мають знижену чутливість до цефтріаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Новонароджені, немовлята та діти віком до 12 років.

Нижче наводяться рекомендовані дози для застосування 1 раз на добу.

Новонароджені (до 14 днів). Дози наведені з розрахунку на цефтріаксон: 20-50 мг/кг маси тіла

1 раз на добу. Добова доза не має перевищувати 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Цефтріаксон протипоказаний для застосування новонародженим віком \leq 28 днів при необхідності (або очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі постійні внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону (див розділ «Протипоказання»).

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

Загальна добова доза для дітей не має перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Внутрішньовенні введення дози вище 50 мг/кг (у перерахуванні на цефтріаксон) здійснюються краплинно, повільно (протягом 30-60 хвилин).

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку корекція дози не потрібна.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання. Після того як нормалізується показник температури тіла та результати аналізів підтвердять відсутність збудника, необхідно продовжити застосування препарату ще протягом щонайменше 48-72 годин.

Комбінована терапія.

Враховуючи дані щодо взаємопосилення дії при одночасному застосуванні цефтріаксону та аміноглікозидів відносно багатьох грамотригативних мікроорганізмів, їх можна застосовувати при тяжких, загрозливих для життя інфекціях, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Але при цьому слід зважати на те, що підвищена ефективність таких комбінацій не завжди передбачувана. Через фізичну несумісність цефтріаксону та аміноглікозидів їх слід вводити роздільно у рекомендованих для них 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 у перерахуванні на цефтріаксон) 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

Streptococcus pneumoniae 7 днів

Haemophilus influenzae 6 днів

Чутливі *Enterobacteriaceae* 10-14 днів.

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

Гонорея, спричинена штамами, що утворюють або не утворюють пеніциліназу: одноразове внутрішньом'язове введення 250 мг препарату.

Профілактика післяопераційних інфекцій. Дози наведені з розрахунку на цефтріаксон. Залежно від ступеня ризику розвитку інфекції, вводити 1-2 г (у перерахуванні на цефтріаксон) препарату одноразово за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці одночасно (але роздільно) вводити препарат одного з 5-нітроїмідазолів (наприклад орнідазол).

Порушення функції нирок. Не потребує зменшення дози, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у випадках ниркової недостатності у передтермінальній стадії з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв добова доза не має перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон).

Хворим, які знаходяться на діалізі, немає потреби у додатковому введенні препарату після діалізу, але необхідно контролювати концентрацію цефтріаксону у сироватці крові (при необхідності коригувати дозу), оскільки швидкість виведення у таких хворих може знижуватися.

Добова доза Сульбактомаксу у хворих, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 2 г.

Порушення функції печінки. Не потребує зменшення дози, якщо функція нирок залишається нормальною.

Тяжка ниркова або печінкова недостатність

Слід регулярно визначати концентрацію цефтріаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності, оскільки рівень виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

Спосіб розчинення та введення. Загальне правило – розчин слід використати одразу після приготування. Розчин зберігає свою фізичну і хімічну стабільність протягом 6 годин при кімнатній температурі або протягом 24 годин при температурі 5 °С. Залежно від концентрації і терміну зберігання колір розчину може змінюватися від блідо-жовтого до бурштинового. Зміна кольору не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Для внутрішньом'язових ін'єкцій вміст флакона розчинити у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну або

5 мл води для ін'єкцій; ін'єкцію робити у центр великого м'яза. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Якщо лідокаїн застосовувати в якості розчинника, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (див. розділ «Протипоказання»). Для детальної інформації рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Застосування лідокаїну передбачає попереднє проведення проби для визначення індивідуальної чутливості до цього лікарського засобу.

Для внутрішньовенних ін'єкцій вміст флакона розчинити у 10 мл води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (за 2-4 хвилини).

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

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

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення Сульбактомаксу у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих

солей цефтріаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону також може відбуватися при змішуванні Сульбактомаксу з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення.

Сульбактомакс не можна одночасно вводити

внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування. Однак, за винятком новонароджених, цефтріаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат застосовується у педіатричній практиці.

Новонародженим віком ≤ 28 днів протипоказаний для застосування при необхідності (або 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 цефтріаксону (Див. «Спосіб застосування та дози»). У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, що спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтріаксону та препаратів кальцію. У деяких із цих випадків застосовували ті ж самі інфузійні системи для внутрішньовенного введення для цефтріаксону та розчинів, які містять кальцій, і в деяких інфузійних системах для внутрішньовенного введення спостерігалось виникнення преципітатів.

Передозування.

Симптоми: існує обмежена інформація про випадки передозування. У разі передозування можливе посилення проявів побічних реакцій. При передозуванні може спостерігатися нудота, блювота, діарея.

Лікування: гемодіаліз або перитонеальний діаліз не ефективні. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидомікоз, мікоз статевих шляхів, вторинні грибкові інфекції та інфекції, спричинені резистентними мікроорганізмами, псевдомембранозний коліт, суперінфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, нейтропенія, лейкопенія, лейкоцитоз, лімфопенія, гранулоцитопенія, анемія, включаючи гемолітичну анемію, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, базофілія, збільшення/зменшення протромбінового часу, розлади коагуляції, гіпопротромбінемія, агранулоцитоз. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

З боку шлунково-кишкового тракту: рідкі випорожнення, діарея, нудота, блювання, метеоризм, стоматит, порушення смаку, глосит; панкреатит, що розвинувся, можливо, внаслідок обструкції жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкова кровотеча. Не можна виключати роль преципітатів у розвитку панкреатиту, що утворилися під дією цефтріаксону у жовчовивідних шляхах; повідомлялося про псевдомембранозний ентероколіт.

З боку гепатобіліарної системи: псевдохолелітіаз жовчного міхура, преципітати кальцієвої солі цефтріаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, оборотний холелітіаз у дітей, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, ядерна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: шкірні висипання; алергічний дерматит; свербіж; кропив'янка; набряки включаючи ангіоневротичний набряк; гострий генералізований екзантематозний пустульоз, екзантема; ексудативна багатоформна еритема; синдром Стівенса – Джонсона; токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), лікарська реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром).

З боку нирок та сечовидільної системи: підвищення концентрації сечовини та креатиніну в крові, олігурія, гематурія, глюкозурія; циліндрурія, інтерстиціальний нефрит, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

Неврологічні розлади: головний біль і запаморочення, тремор, судоми; рідко - енцефалопатія.

Кардіальні розлади: підвищення або зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: задишка, бронхоспазм.

З боку імунної системи: анафілактичні або анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок, гіперчутливість, реакція Яриша – Герксгеймера.

З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.

Загальні розлади: пропасниця, озноб, сироваткова хвороба, набряки, носові кровотечі, слабкість.

Місцеві реакції: при внутрішньовенному введенні – флебіти, болючість, ущільнення по ходу вени; при внутрішньом'язовому введенні – болючість у місці введення. Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Підвищення рівня креатиніну у крові. У поодиноких випадках при лікуванні препаратом у хворих можуть відзначатися хибнопозитивні результати тесту Кумбса. Як і інші антибіотики, препарат може спричинити хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози у сечі, тому під час лікування Сульбактомаксом глюкозурію при необхідності слід визначати лише ферментним методом.

Випадки діареї після застосування цефтріаксону можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

Преципітати кальцієвої солі цефтріаксону.

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

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, головним чином у дітей віком від

3 років, які отримували великі добові дози препарату (≥ 80 мг/кг на добу), або кумулятивні дози понад 10 г, а також які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості або у хворих у стані зневоднення. Утворення преципітатів у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, яка минає після припинення лікування цефтріаксоном.

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, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні препарату була різною – у деяких дослідженнях понад 30 %. При повільному введенні препарату (протягом 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. У таких

випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтріаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Препарат у жодному разі не слід додавати в інфузійні розчини, що містять кальцій, наприклад, розчин Гартмана або Рінгера, включаючи повне розчини для парентерального харчування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції») у зв'язку з тим, що можуть утворюватися преципітати! Не слід також застосовувати кальційвмісні розчини протягом 48 годин після останнього введення цефтріаксону. Препарат несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

Упаковка.

По 1 флакону 10 або 20 мл у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Венус Ремедіс Лімітед.

Місцезнаходження виробника.

Хіл Топ Індустріал Естейт, Джармаджарі, ЕРІР Фазе-1 (Екстен.), Батолі Калан, Бадді, Діст. Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія.

або*

Виробник.

Свісс Перентералс Лтд.

Місцезнаходження виробника.

Блок II, Ділянка № 402, 412-414 Промислова зона Керала, GIDC, поряд Бавла, Ахмедабад, Гуджарат, 382 220, Індія.

Заявник.

Мілі Хелскере Лімітед.

Місцезнаходження заявника.

Файрфакс Хаус 15, Фалвуд Плейс, Лондон, WC1V 6AY, Велика Британія.

***У інструкцію, яка вкладається в упаковку, вноситься саме той виробник, який відповідає за випуск серії, та від якого здійснюється поставка.**