

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АЛВОБАК (ALVOBAC)

Склад:

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону натрію еквівалентно цефтриаксону 1 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорини III покоління. Цефтриаксон. Код АТС J01D D04.

Клінічні характеристики.

Показання.

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, м'яких тканин, шкіри та 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 цефтриаксону необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії, зокрема рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефалоспоринів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамічних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів та карбапенемів).

Недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень із врахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження)*. Гіпербілірубінемія у новонароджених та недоношених.

Дослідження *in vitro* показали, що цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що може призвести до ризику розвитку енцефалопатії, спричиненої білірубіном.

Доношеним новонародженим (віком ≤ 28 днів):

- при жовтяниці, гіпербілірубінемії, гіпоальбумінемії, ацидозі, тому що при таких станах зв'язування білірубину зазвичай порушено;
- для застосування при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі внутрішньовенні вливання, наприклад парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

* У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтриаксон 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 цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовують в якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання. Розчини цефтриаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

Спосіб застосування та дози.

Цефтриаксон можна застосовувати у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, повільних внутрішньовенних ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій.

Перед застосуванням препарату необхідно провести шкірний тест на підвищену чутливість за умови відсутності протипоказань до його проведення.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера чи розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксону 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 відбуватись при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій, в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтриаксон не можна змішувати та одночасно вводити з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, при парентеральному харчуванні (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дозування та шлях введення залежать від тяжкості інфекції, чутливості збудника та стану пацієнта. Зазвичай препарат вводять 1 раз на добу (кожні 24 години).

Дорослі і діти віком від 12 років: зазвичай призначають 1 г цефтриаксону 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 24 г.

Діти

Новонароджені 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 повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла. Новонародженим внутрішньовенне введення повинно тривати не менше 60 хв, щоб попередити розвиток білірубінової енцефалопатії.

Препарат протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, при парентеральному харчуванні, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Протипоказання»)

Немовлята віком від 15 днів і діти віком до 12 років: 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

При тяжких інфекціях добову дозу можна збільшувати до 80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

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

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

Слід уникати призначення доз, вищих за 80 мг/кг маси тіла, через підвищення ризику виникнення преципітатів.

Хворі літнього віку

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна, якщо функція печінки та нирок залишається нормальною.

Тривалість лікування

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

Комбінована терапія

Дослідження показали, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між цефтриаксоном і аміноглікозидами. Незважаючи на те, що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід мати на увазі при наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

Дозування в особливих випадках

Менінгіт

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

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів

Бореліоз Лайма

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

Гонорея (гостра неускладнена)

Для лікування гонореї (спричиненої утворюючими і неутворюючими пеніциліназу штамми) 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 цефтриаксону внутрішньом'язово або у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції за 30–90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій та прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне (але окреме) введення 2 г препарату і одного з 5-нітроїмідазолів.

Ниркова або печінкова недостатність

Хворим із порушеннями функції нирок немає необхідності знижувати дозу, якщо функція печінки залишається нормальною.

Лише у разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) добова доза не повинна перевищувати 2 г.

Хворим із порушеннями функції печінки немає необхідності знижувати дозу, якщо функція нирок залишається нормальною.

При одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності.

Хворим, які перебувають на гемодіалізі, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Однак слід контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові щодо можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза не повинна 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). Зберігати розчини в захищеному від світла місці. Залежно від концентрації і тривалості зберігання колір розчинів може варіювати від блідо-жовтого до бурштинового. Ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Внутрішньом'язова ін'єкція

Для внутрішньом'язової ін'єкції 250 мг цефтриаксону розчиняють у 1 мл 1 % розчину лідокаїну, 1 г розчиняють у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію роблять глибоко у сідничний м'яз. Цефтриаксон не слід змішувати в одному шприці з іншими ліками.

Рекомендується вводити не більше 1 г в одну сідницю. Перед ін'єкцією провести шкірну пробу на чутливість до лідокаїну.

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно.

Внутрішньовенна ін'єкція

Для внутрішньовенної ін'єкції розчиняють 250 мг цефтриаксону в 5 мл стерильної води для ін'єкцій, а 1 г цефтриаксону – в 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводять внутрішньовенно повільно (2-4 хв).

Внутрішньовенне вливання

Внутрішньовенне вливання повинно тривати не менше 30 хв. Для приготування розчину для вливання розчиняють 2 г Алвобаку в 40 мл одного з таких 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 % гідроксіетильований крохмаль. 250 мг цефтриаксону займають об'єм 0,194 мл.

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

Залишки препарату слід викинути.

Однак 2 г цефтриаксону та 1 г орнідазолу фізично та хімічно сумісні у 250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду або розчину глюкози.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера чи розчин Гартмана, для розчинення Алвобаку 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 Алвобаку з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Алвобак 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, Алвобак та кальцієвімісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції.

Зазвичай цефтриаксон переноситься добре. При його застосуванні можливі нижчезазначені побічні явища, які регресували спонтанно або після відміни препарату.

Небажаними реакціями, що найчастіше спостерігалися при застосуванні цефтриаксону, є еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея, висип та підвищення рівня печінкових ферментів.

Частоту виникнення небажаних реакцій на цефтриаксон визначали за даними клінічних досліджень.

За частотою явища класифіковані таким чином:

Дуже поширені	($\geq 1/10$)
Поширені	($\geq 1/100 < 1/10$)
Непоширені	($\geq 1/1000 < 1/100$)
Рідко поширені	($\geq 1/10000 < 1/1000$)

Частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними; за даними постмаркетингових повідомлень.

Оскільки повідомлення про ці реакції були добровільними і розмір популяції невідомий, надійно оцінити частоту явищ неможливо, тому вони віднесені до категорії реакцій невідомої частоти.)

Інфекції та інвазії: поширені: мікоз статевих шляхів, вторинні грибкові інфекції та інфекції, спричинені резистентними мікроорганізмами; непоширені: грибкові інфекції статевих органів; рідко поширені: псевдомембранний коліт; частота невідома: суперінфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, непоширені: гранулоцитопенія, анемія, розлади коагуляції; частота невідома: гемолітична анемія, агранулоцитоз, збільшення протромбінового часу, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, Дуже рідко спостерігалися випадки агранулоцитозу ($< 500/\text{мм}^3$), переважно після застосування загальної дози 20 г чи більше. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові. Повідомлялося про незначне подовження протромбінового часу.

З боку імунної системи: частота невідома: анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, гіперчутливість.

З боку нервової системи: непоширені: головний біль, запаморочення; частота невідома: судоми.

З боку органів слуху і рівноваги: частота невідома: вертіго.

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

З боку травного тракту: діарея; нудота; блювання; стоматит; глосит; 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 цефтриаксону в жовчовивідних шляхах; дуже рідко поширені – псевдомембранозний ентероколіт.

З боку гепатобіліарної системи: преципітати кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, оборотний холелітіаз у дітей (вказані явища рідко спостерігались у дітей), збільшення рівня печінкових ферментів у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази).

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені: висип; непоширені: свербіж; рідко поширені: кропив'янка; частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), багатоформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

З боку сечовидільної системи: рідко поширені: гематурія, глюкозурія; частота невідома: олігурія, утворення конкрементів у нирках, головним чином у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (≥ 80 мг/кг на добу) або кумулятивні дози понад 0 г, а також які мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, постільний режим). Утворення конкрементів у нирках може мати безсимптомний перебіг або проявлятися клінічно, може спричинити ниркову недостатність, яка минає після припинення лікування цефтриаксоном.

Загальні розлади: непоширені: головний біль і запаморочення, гарячка, анафілактичні або анафілактоїдні реакції; рідко поширені: набряк, озноб.

У поодиноких випадках спостерігаються запальні реакції стінки вени. Їх можна уникнути, застосовуючи повільну ін'єкцію (2-4 хв).

Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну болюча.

Взаємодія з кальцієм

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

Були проведені 2 дослідження *in vitro*, 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 досягалися *in vivo* після внутрішньовенного вливання протягом 30 хвилин 2 г цефтриаксону) застосовувалися у комбінації з кальцієм у концентрації до 12 мМ (48 мг/дл). Відновлення цефтриаксону з плазми крові зменшувалося при концентрації кальцію 6 мМ (24 мг/дл) чи вище у плазмі крові дорослих та 4 мМ (16 мг/дл) чи вище у плазмі крові новонароджених. Це може відображати утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

Вплив на результати лабораторних аналізів

У поодиноких випадках при лікуванні цефтриаксоном у хворих можуть відзначитися хибнопозитивні результати тесту Кумбса. Як і інші антибіотики, цефтриаксон може спричинити хибнопозитивний результат проби на галактоземію. Хибнопозитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування цефтриаксоном глюкозурію, при необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

Інфекції та інвазії.

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

Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону.

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

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (наприклад ≥ 80 мг/кг/добу) або загальні дози понад 10 грамів, а також мали додаткові фактори ризику (наприклад обмежене споживання рідини або постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості або у хворих у стані зневоднення. Преципітати можуть супроводжуватися симптомами або бути асимптоматичними, можуть призводити до ниркової недостатності та анурії, і зникають після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону 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. В таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать концентрації препарату в плазмі крові. У разі передозування може спостерігатися нудота, блювота, діарея. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток. Під час вагітності, зокрема у першому триместрі, цефтриаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

Годування груддю.

Цефтриаксон 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 грибкової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibilізації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтриаксону із врахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі від терапії для жінки.

Фертильність.

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

Діти.

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

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні всіх бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді із летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку тяжких реакцій гіперчутливості застосування цефтриаксону слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтриаксону, інших цефалоспоринів або інших типів бета-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших бета-лактамних препаратів.

Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєла/токсичний епідермальний некроліз); однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія із лікарськими засобами, що містять кальцій.

У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальними наслідками. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у 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 цефтриаксон та кальцієвімісні розчини або будь-які інші кальцієвімісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно із пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку препарат не можна змішувати або вводити одночасно із 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 старше 28 днів цефтриаксон та кальцієвімісні 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 кальцієвімісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), медичні працівники можуть призначити альтернативні антибактеріальні засоби, застосування яких не пов'язане із подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтриаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтриаксон можна вводити одночасно, хоча і через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Також введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтриаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

Діти.

Безпека та ефективність Алвобаку у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». У дослідженнях було показано, що цефтриаксон, як деякі інші цефалоспорины, може витіснити білірубін зі зв'язку із альбуміном сироватки крові.

Алвобак протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринов, в тому числі Алвобак (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі із летальними наслідками, були зареєстровані в період лікування Алвобакком як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспоринової, та припинити застосування цефтриаксону до встановлення етіології захворювання.

Довготривале лікування.

При довготривалому лікуванні слід регулярно проводити розгорнутий аналіз крові.

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на фоні застосування майже всіх антибактеріальних засобів, в тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до загрозової для життя. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обмірковувати припинення терапії цефтриаксоном 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.

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»).

Вплив на результати серологічних досліджень.

При застосуванні препарату Алвобак тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також Алвобак 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 Алвобаку рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Натрій.

Кожен грам препарату Алвобак містить 3,6 ммоль натрію. Це слід взяти до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію.

Спектр антибактеріальної активності.

Цефтриаксон 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 цефтриаксону мікроорганізми, слід розглянути застосування додаткових антибіотиків.

Застосування лідокаїну.

Якщо в якості розчинника застосовують розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену у 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 зважити на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону. Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала при застосуванні цефтриаксону у дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону супроводжувалося симптоматикою. За 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.

Випадки панкреатиту, можливо спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алвобак (див. розділ «Побічні реакції»). 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 Алвобак.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону (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.

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.

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 цефтриаксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

У новонароджених та недоношених дітей описані випадки виникнення преципітатів у легенях та нирках, які спричинили летальні наслідки при одночасному введенні цефтриаксону та препаратів кальцію.

При одночасному застосуванні високих доз цефтриаксону і таких сильнодіючих діуретиків, як фуросемід, порушень функції нирок не спостерігалось. Немає вказівок на те, що цефтриаксон підвищує ниркову токсичність аміноглікозидів. Після прийому алкоголю одразу після прийому цефтриаксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму (тетураму).

Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла спричинити непереносимість етанолу, а також кровотечі, що властиво деяким іншим цефалоспоринам. Пробенецид не впливає на виведення цефтриаксону.

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 цефтриаксону 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 можливе при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій, в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтриаксон не можна вводити внутрішньовенно одночасно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, при парентеральному харчуванні (див. «Спосіб застосування та дози»). Дослідження *in vitro* показали, що у немовлят підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону.

Згідно з літературними даними, цефтриаксон несумісний 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.

Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтриаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориназ) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон активний щодо нижчезазначених мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. «Показання»).

Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний, групи В), β-гемолітичні стрептококи (окрім групи А та В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

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

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (у 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 кодується хромосомами;

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

Примітка. Багато зі штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків, як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорины першого та другого 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.

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. Стійкий *Clostridium difficile*.

Чутливість до цефтриаксону можна визначати методом дисків або методом серійних розведень на агарі або бульйоні, використовуючи стандартну методику, подібну до тієї, яку рекомендує Національний комітет клінічних лабораторних стандартів (НККЛС). Для цефтриаксону НККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

	Чутливі	Помірно чутливі	Стійкі
Метод розведень Інгібуюча концентрація, мг/л	8	16-32	64
Метод дисків (диск з 30 мкг цефтриаксону) Діаметр зони затримки росту, мм	21	20-14	13

Для визначення чутливості мікроорганізмів слід використовувати диски з цефтриаксоном, оскільки дослідження *in vitro* показали, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, які стійкі 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 дають можливість адекватно оцінити рівень чутливості.

Фармакокінетика. Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Всі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

Цефтриаксон відрізняється тривалим часом напіввиведення, який у здорових дорослих становить приблизно 8 годин. 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. Концентрація у плазмі крові після внутрішньовенного введення дорівнює такій після внутрішньом'язового введення. Це означає, що біодоступність цефтриаксону після внутрішньом'язового введення становить 100 %. Після внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає у тканинну рідину, де протягом більш ніж 24 годин підтримуються бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів 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).

Виведення.

Період напіввиведення цефтриаксону у здорових дорослих становить приблизно 8 годин. Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону дорівнює 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 5-12 мл/хв. У немовлят у перші 8 днів життя, а також в осіб віком понад 75 років період напіввиведення в середньому у 2-3 рази більший, ніж у дорослих молодого віку. У дорослих 50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками і 40-50 % – з жовчю. Кишкова флора перетворює цефтриаксон у неактивні метаболіти. У новонароджених нирками виводиться приблизно 70 % дози. 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 нирками.

Зв'язування з білками.

Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації, наприклад знижується з 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л до 85 % при концентрації 300 мг/л. Завдяки нижчій концентрації альбуміну у тканинній рідині частка вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові.

Проникнення у цереброспінальну рідину.

У дітей, у тому числі новонароджених, цефтриаксон проникає у запалені мозкові оболонки. Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л. Концентрація цефтриаксону у цереброспінальній рідині при бактеріальному менінгіті становить 17 % від концентрації у плазмі крові, що майже 4 рази перевищує концентрацію при асептичному менінгіті. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтриаксону у дозі 50-100 мг/кг маси тіла у цереброспінальній рідині спостерігаються концентрації цефтриаксону, які перевищують 1,4 мг/л. У дорослих хворих з менінгітом після введення дози 50 мг/кг маси тіла через 2-24 години досягаються такі концентрації цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту. Цефтриаксон проникає крізь плацентарний бар'єр та у малих концентраціях – у грудне молоко.

Метаболізм

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок майже білого або жовтавого кольору. Слабко гігроскопічний.

Несумісність.

Цефтриаксон не можна змішувати з кальцієвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана.

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом і аміноглікозидами.

Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 2 роки

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовлений розчин зберігати в захищеному від світла місці протягом 6 годин при кімнатній температурі або протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Упаковка.

1 г у флаконі(10 мл) № 1 в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

«Лабораторіо Реіг Жофре, С.А», Іспанія/

«Laboratorio Reig Jofre, S.A», Spain

Місцезнаходження.

вул. Жерема, 111, промислова зона, Толедо, 45007 (Толедо), Іспанія /

C/Jarama 111, PoligonoIndustrial Toledo, 45007 (Toledo), Spain.