

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

СУЛЬБАКТОМАКС (SULBASTOMAX)

Склад:

діючі речовини: 1 флакон 20 мл (1,5 г) містить: цефтріаксону (у вигляді цефтріаксону натрію) 1000 мг, сульбактаму (у вигляді сульбактаму натрію) 500 мг;
1 флакон 10 мл (0,75 г) містить: цефтріаксону (у вигляді цефтріаксону натрію) 500 мг, сульбактаму (у вигляді сульбактаму натрію) 250 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

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 цефалоспоринової групи. 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, ймовірно, порушене*
- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальцієвмісних 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 в якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання. Розчини цефтріаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослі і діти старше 12 років по 1-2 г (у перерахуванні на цефтриаксон) 1 раз на добу (кожні 24 години).

У тяжких випадках або інфекціях, збудники яких мають знижену чутливість до цефтриаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г (у перерахуванні на цефтриаксон).

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 цефтриаксон: 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.

Цефтриаксон протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів при необхідності (чи 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 цефтриаксону (див розділ «Протипоказання»).

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

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

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

Хворі літнього віку. Хворим 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 цефтриаксону й аміноглікозидів відносно багатьох грамнегативних 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 цефтриаксону та аміноглікозидів їх вводять 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 цефтриаксон) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно знизити. 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 пеніциліназоутворюючими і пеніциліназоунетворюючими штамми: одноразове внутрішньом'язове введення 250 мг препарату.

Профілактика післяопераційних інфекцій Дози наведені з розрахунку на цефтриаксон. Залежно від ступеня ризику розвитку інфекції, вводять 12 г (у перерахуванні на цефтриаксон) препарату одноразово за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці одночасно (але роздільно) вводять препарат одного з 5-нітроїмідазолів (наприклад орнідазол).

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

Лише у випадках ниркової недостатності передтермінальної стадії з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв, добова доза не має перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтриаксон).

Хворим, які знаходяться на діалізі, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізуале необхідно контролювати концентрацію цефтриаксону 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 цефтриаксону в плазмі крові та проводити корекцію дози препарату в 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 розчиняють у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну або 5 мл води для ін'єкцій; ін'єкцію робити у центр великого м'язу. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Якщо лідокаїн застосовують в якості розчинника, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (дивись 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 розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій; вводять внутрішньовенно повільно (за 2-4 хвилини).

Внутрішньовенна інфузія має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину розчиняють 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 чи розчин Гартмана, для розчинення Сульбактомаксу 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 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, цефтриаксонта кальцієвмісні 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.

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

Порушення 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.

Шлунково-кишкові розлади 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 цефтриаксону у жовчовивідних шляхах; повідомлялося про псевдомембранозний ентероколіт.

Розлади гепатобіліарної системи: псевдохолелітіаз жовчного міхура, преципітати кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі з відповідною симптоматикою у дітей, оборотний холелітіаз у дітей, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, ядерна жовтяниця. *Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини* шкірні висипання; алергічний дерматит; свербіж; кропив'янка; набряки включаючи ангіоневротичний набряк; гострий генералізований екзантематозний пустульоз, екзантема; ексудативна багатопформна еритема; синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи: підвищення концентрації сечовини та креатиніну в крові, олігурія, гематурія, глюкозурія; циліндрурія; інтерстиціальний нефрит.

Неврологічні розлади: головний біль і запаморочення, тремор, судоми.

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

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

Порушення з боку імунної системи: анафілактичні або анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок, гіперчутливість.

З боку органів слуху і рівноваги: вертіго.

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 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, 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 цефтриаксоном.

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.

Симптоми: існує обмежена інформація про випадки передозування. У разі передозування можливе посилення проявів побічних реакцій.

Лікування: гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не ефективні. 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 сенсibiлізації. 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 у педіатричній практиці.

Новонародженим віком ≤ 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, що 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 цефтриаксону та розчинів, які містять кальцій, і в деяких інфузійних системах для внутрішньовенного введення спостерігалося виникнення преципітатів.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при застосуванні цефтриаксону повідомлялося про випадки анафілактичних реакцій (включаючи анафілактичний шок) з летальними наслідками, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. 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 різноманітних алергенів, з обережністю застосовувати пацієнтам зі схильністю до алергічних діатезів.

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»).

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 фоні застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і цефтриаксону 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.

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

Протягом тривалого застосування цефтриаксону 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.

Жовчнокам'яна хвороба.

Після застосування препарату 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 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.

У хворих, яким вводили цефтриаксон, 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 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.

Діти.

Цефтриаксон, що входить до складу препарату, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові. У зв'язку з цим застосування цефтриаксону протипоказане 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 цефтриаксону 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 цефтриаксону 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 цефтриаксону хворим із нирковою недостатністю, які одночасно отримують аміноглікозиди та діуретики.

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 кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні 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 кальцієвмісні 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 кальцієвмісних 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»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, в тому числі цефтриаксон (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 цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспоринової, та припинити застосування цефтриаксону до встановлення етіології захворювання.

Довготривале лікування.

Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

Натрій.

Цефтриаксону 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 цефтриаксон 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 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.

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 іншими механізмами.

Відповідні дослідження не проводилися. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, Сульбактомакс може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 відбуватися при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтриаксон не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, в тому числі із кальцієвими розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтриаксон та кальцієві 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 цефтриаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Сумісне застосування препарату із 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 цефтриаксоном (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Цефтриаксон не можна змішувати з амсакрином, ванкоміцином, флюконазолом і аміноглікозидами.

При одночасному застосуванні високих доз цефтриаксону і таких сильнодіючих діуретиків як фуросемід порушень функції нирок не спостерігалось.

Після прийому алкоголю одразу після прийому цефтриаксону 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 цефалоспоринам.

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

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).

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

Цефтриаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію.

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

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.

Пробенецид не впливає на виведення цефтриаксону.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сульбактомакс-комбінований препарат, що містить:

- цефтриаксон (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 цефалоспоридами, а також зв'язується з деякими білками, що інактивують пеніцилін, тому деякі чутливі штами проявляють підвищену чутливість до комбінації порівняно з монопрепаратом бета-лактаманого 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 цефтриаксону;
- 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 catarrhalis*), *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 цефтриаксон, застосовують для лікування гонореї та сифілісу, оскільки *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* і в експериментах на тваринах, а клінічні випробування показують, що цефтриаксон 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-лактамазоутворюючих *Bacteroides spp.*, зокрема *B. fragilis*, а також *Clostridium difficile*, стійкі до цефтриаксону.

Оскільки основною діючою речовиною препарату є цефтриаксон, чутливість до Сульбактам визначають за чутливістю до цефтриаксону, яку можна визначати диско-дифузійним методом або методом серійних розведень на агарі чи бульйоні.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Всі 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 цефтриаксону).

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

Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном. Завдяки меншій концентрації альбуміну у тканинній рідині

доля вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові. Максимальна концентрація (C_{max}) у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення становить у середньому 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону 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 цефтриаксону у спинномозковій рідині у багато разів перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для найпоширеніших збудників менінгіту.

Цефтриаксон проходить крізь плацентарний бар'єр і в малих концентраціях проникає у грудне молоко. Цефтриаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється на неактивні метаболіти під дією кишкової флори.

50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді з сечею, а 40-50 % — у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону 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 (старше

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 цефтриаксону, виведеного з жовчю, при порушеннях тільки функції печінки — доля цефтриаксону, виведеного нирками.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білого блідо-жовтого/кремового кольору кристалічний, трохи гігроскопічний порошок.

Несумісність.

Препарат у жодному разі не слід додавати в інфузійні розчини, що містять кальцій, наприклад, розчин Гартмана чи Рінгера! Не слід також застосовувати кальцієвмісні розчини протягом 48 годин після останнього введення цефтриаксону. Препарат несумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 1 флакону 10 або 20 мл у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Венус Ремедіс Лімітед, Індія.

Місцезнаходження.

51-52 Індустріальна площа, Фазе-І, Панчкула - 134109(113), Харіана, Індія,
Хіл-Топ Індустріал Естеїт, Неар ЕРІР, Джармаджарі, Бадді, Діст. Солан, Н.Р.Індія.

Заявник.

Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія.

Місцезнаходження.

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