

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**ТЕРЦЕФ®
(TERCEF®)**

Склад:

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону натрію 1,193 г, що еквівалентно 1 г цефтриаксону, або цефтриаксону натрію 2,386 г, що еквівалентно 2 г цефтриаксону.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок майже білого або білого з жовтуватим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активно діючою речовиною Терцефу® є цефтриаксон – цефалоспориновий антибіотик III покоління з бактерицидною дією, що характеризується тривалим періодом напіввиведення. Речовина має підвищену стійкість відносно більшості бактеріальних бета-лактамаз, що продукуються бактеріями, розширений антибактеріальний спектр і високу активність, особливо відносно грамнегативних бактерій. Механізм бактерицидної дії цефтриаксону, як і взагалі цефалоспоринів, схожий з механізмом інших пеніцилінів і зумовлений пригніченням біосинтезу у клітинній мембрані.

Антибактеріальний спектр цефтриаксону поширюється на:

грамнегативні мікроорганізми – *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включаючи ампіцилінрезистентні штами), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), *Neisseria meningitidis*, *Proteus spp.* (індолпозитивні та індолнегативні), *Moraxella (Branchamella) catharrhalis*, *Serratia marcescens*, *Salmonella spp.* (включаючи *S. typhi*), *Shigella spp.*, *Borrelia burgdorferi* (збудник хвороби Лайма), *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas spp.*

Більшість із зазначених штамів мікроорганізмів, полірезистентних до інших антибіотиків, наприклад пеніцилінів, цефалоспоринів та аміноглікозидів, є резистентними до цефтриаксону;

грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* гр. А та В (*Str. agalactiae*), *Streptococcus bovis* гр. D, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Clostridium spp.*

Метицилінрезистентні стафілококи та стрептококи є резистентними щодо цефтриаксону. Більшість штамів стрептококів групи D та ентерококів також резистентні стосовно цефтриаксону.

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового застосування 0,5 г або 1 г цефтриаксону максимальна плазмова концентрація 43-80 мкг/мл утворюється приблизно через 2 години. Бактерицидні концентрації препарату зберігаються приблизно 24 години.

Унаслідок високого ступеня оборотного зв'язування з білками плазми (83-96 %) цефтриаксону має нелінійну, залежну від плазмової концентрації та дози фармакокінетику. При одноразовому добовому введенні високих доз препарату місця зв'язування на білках заповнюються, що призводить до зв'язування стосовно малого відсотка введеного цефтриаксону. Тому рекомендується вводити цефтриаксон у високій разовій добовій дозі замість розподілу на менші дози.

Період напіввиведення цефтриаксону варіює від 6 до 9 годин і не залежить від дози, але може бути довшим у хворих, які страждають на тяжкі ниркові ураження з супутніми порушеннями функціонування печінки, та у немовлят.

Цефтріаксон добре проникає у тканини та біологічні рідини організму – перитонеальну, синовіальну, амніотичну. При запальних менінгітах терапевтичні концентрації досягаються у цереброспінальній рідині. Переходить крізь плаценту та виявляється у низьких концентраціях у грудному молоці. Високі концентрації досягаються в жовчі.

Майже 40-65 % застосованої дози цефтріаксону екскретуються у незміненому активному стані з сечею головним чином за рахунок клубочкової фільтрації, а інші 35-60 % дози виводяться з жовчю та виявляються у фекаліях у незміненій активній формі та у вигляді неактивного метаболіту.

У пацієнтів з порушеною нирковою функцією збільшується виведення цефтріаксону з жовчю, а при порушеній печінковій функції збільшується виведення препарату з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Терцеф® застосовувати для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтріаксону:

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

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефтріаксону, або будь-якого іншого цефалоспорину. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамінів та карбапенемів).

Цефтріаксон протипоказаний:

недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень з 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 кальційовмісних 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.

Розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, не слід використовувати для відновлення препарату Терцеф® у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Преципітати кальцієвої солі

цефтриаксону також можуть утворюватися при змішуванні цефтриаксону із кальційвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно із розчинами для внутрішньовенного введення, що 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, цефтриаксон 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 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. У таких випадках слід ретельно дотримуватися рекомендацій із моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

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

Не було зареєстровано випадків взаємодії між цефтриаксоном та кальційвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення та кальційвмісними препаратами (для внутрішньовенного або перорального застосування).

У пацієнтів, які застосовують цефтриаксон, можливі хибно-позитивні результати тесту Кумбса. Цефтриаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибно-позитивні результати аналізу на галактоземію.

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

Порушень функції нирок не спостерігалось після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні всіх бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді з 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 з 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 кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні 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 від 28 днів цефтриаксон 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 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 цефтриаксону 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 цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові.

Цефтриаксон 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 цефалоспоринів, у тому числі цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі з летальними наслідками, були зареєстровані у період лікування цефтриаксоном як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспорину, 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 тлі застосування майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування Терцефа® виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обмірковувати припинення терапії препаратом 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 Терцеф® тест Кумбса може давати хибно-позитивні результати. Також Терцеф® може спричиняти хибно-позитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Натрій.

Кожен грам препарату Терцеф® містить 3,6 ммоль (83 мг) 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 у 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 застосовувати 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 в інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

Жовчокам'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. При наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, зважаючи 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 цефтриаксон (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 Терцеф®.

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, беручи до уваги результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку.

Утилізація лікарського засобу.

Невикористаний лікарський засіб або його залишки/відходи слід утилізувати відповідно до вимог чинного законодавства.

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 I 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 грибової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibiliзації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтриаксону з урахуванням 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.

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

Немає даних про вплив цефтриаксону на швидкість реакції, але у зв'язку з можливістю виникнення запаморочення швидкість реакції може бути знижена.

Спосіб застосування та дози.

Дози і спосіб введення визначає лікар індивідуально залежно від тяжкості інфекційного процесу і стану хворого.

Терцеф® призначений для введення шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції або повільної внутрішньовенно ін'єкції (щонайменше 5 хв)/інфузії (не менше 30 хвилин) після розведення розчину. Малюкам та дітям до 12-літнього віку внутрішньовенні дози 50 мг/кг або більше слід вводити у вигляді інфузії. Новонародженим внутрішньовенні дози препарату слід вводити щонайменше протягом 60 хвилин, щоб зменшити потенційний ризик білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Перед застосуванням проводять шкірні проби на чутливість до антибіотика та лідокаїну.

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

Діти

Новонароджені, немовлята та діти віком до 12 років

Нижче наводяться рекомендовані дози для застосування 1 раз на добу.

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. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Терцеф® 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 парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

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

Хворі літнього віку

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від показання та перебігу хвороби. Як прийнято при терапії антибіотиками, хворим слід продовжувати приймати Терцеф® 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 лікування новонароджених і дітей віком від 15 днів до 12 років розпочинати з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно зменшити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

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

Бореліоз Лайма (II та III стадія)

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

Гонорея

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

Профілактика інфекцій у хірургії

Для профілактики післяопераційних інфекцій при контамінованих або потенційно контамінованих хірургічних втручаннях рекомендовано – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1-2 г препарату Терцеф® за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне введення препарату Терцеф® та одного з 5-нітроїмідазолів, наприклад орнідазолу.

Порушення функцій нирок та печінки

Хворим із порушеннями функції *нирок* немає необхідності знижувати дозу, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не повинна перевищувати 2 г.

При *одночасній* тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози препарату у разі необхідності, оскільки рівень виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

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

Хворим, які знаходяться на *діалізі*, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Слід, однак, контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові щодо можливої корекції дози, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза Терцефу® для хворих, які знаходяться на діалізі, 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). Залежно від концентрації 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 1 г розчинити у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; 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 «Противоказання»). 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.

Внутрішньовенна ін'єкція

Для внутрішньовенної ін'єкції розчинити 1 г Терцефу® в 10 мл стерильної води для ін'єкцій; вводять внутрішньовенно повільно (щонайменше 5 хвилин).

Внутрішньовенне вливання

Внутрішньовенне вливання повинно тривати не менше 30 хвилин, а для новонароджених – не менше 60 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчинити 2 г Терцефу® 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 % гідроксиетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять цефтриаксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

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 Терцефу® 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 Терцефу® з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Терцефу® не можна вводити внутрішньовенно одночасно 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»).

Діти.

Препарат призначати дітям від народження, окрім випадків, зазначених у розділі «Протипоказання».

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

Передозування.

При передозуванні спостерігалися нудота, блювання та діарея.

Лікування: симптоматичне. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

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

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).

Інфекції та інвазії: 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.

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: вертиго.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені: рідкі випорожнення, діарея; непоширені: нудота, блювання; частота невідома: панкреатит, стоматит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи: поширені: підвищення рівня печінкових ферментів; частота невідома: преципітати у жовчному міхурі, ядерна жовтяниця.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко поширені: гематурія, глюкозурія; частота невідома: олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: непоширені: флебіт, біль у місці ін'єкції, пропасниця; рідко поширені: набряк, озноб.

Дані лабораторних аналізів: непоширені: підвищення рівня креатиніну у крові; частота невідома: хибно-позитивні результати тесту Кумбса, хибно-позитивні результати аналізу на галактоземію, хибно-позитивні результати неферментних методів визначення глюкози.

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 з 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. У таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Після розведення зберігати при температурі 2-8 °С (у холодильнику) не більше 24 годин.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 г або 2 г препарату у безбарвних скляних флаконах.

По 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Балканфарма-Разград АТ/Balkanpharma-Razgrad AD.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бул. Апрельського восстанія 68, Разград 7200, Болгарія/68 Aprilsko Vastanie Blvd., Razgrad 7200, Bulgaria.