

1.3.1 Коротка характеристика лікарського засобу

КХЛЗ Тріаксон (Тгіахоне), 1г, стерильний порошок для розчину для в/в ін'єкцій

Зміст

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД
3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА
4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ
 - 4.1 Терапевтичні показання
 - 4.2 Дози та спосіб застосування
 - 4.3 Протипоказання
 - 4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні
 - 4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій
 - 4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю
 - 4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами
 - 4.8 Побічні реакції
 - 4.9 Передозування
5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
 - 5.1 Фармакодинамічні властивості
 - 5.2 Фармакокінетичні властивості
 - 5.3 Доклінічні дані з безпеки
6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ
 - 6.1 Допоміжні речовини
 - 6.2 Несумісність
 - 6.3 Термін придатності
 - 6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні
 - 6.5 Тип та вміст упаковки
 - 6.6 Спеціальні заходи безпеки при утилізації та іншому поводженні
7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПОДОВЖЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
10. ДАТА ОСТАНЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Триаксон (Triaxone), 1г, стерильний порошок для розчину для в/в ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен флакон містить:

<u>Позиція №</u>	<u>Назва матеріалу</u>	<u>Шкала (г/ флакон)</u>
1.	Діюча речовина: Цефтриаксон У вигляді стерильного цефтриаксону натрію *	1,000 1,414

Кожна ампула розчинника містить:
10 мл стерильної води для ін'єкцій

* Кількість стерильного цефтриаксону натрію обчислюється на основі кількісного аналізу 795 мкг цефтриаксону (C₁₈H₁₈N₈O₇S₃) на мг (безводна основа) та 11,0% водної компенсації. Кількість може варіювати в залежності від результатів аналізу матеріалу.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Стерильний порошок для розчину для в/в ін'єкцій

Опис: Кристалічний порошок від білого до жовтуватого-білого кольору.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

Триаксон показаний для лікування наступних інфекцій у дорослих і дітей, в тому числі доношених новонароджених (від народження):

- Бактеріальні менингіти
- Позагоспітальна пневмонія
- Госпітальна пневмонія
- Гострий середній отит
- Інтраабдомінальні інфекції
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (в тому числі пієлонефрит)
- Інфекції кісток і суглобів
- Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин
- Гонорея
- Сифіліс
- Бактеріальні ендокардити

Триаксон можна застосовувати:

- Для лікування загострень хронічного обструктивного захворювання легень у дорослих
- Для лікування дисемінованого бореліозу Лайма (раннього (стадія II) або пізнього (стадія III)) у дорослих і дітей, включаючи новонароджених з 15-денного віку
- Для передопераційної профілактики інфекцій в ділянці хірургічного втручання
- Для ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвилася лихоманка з підозрою на бактеріальну інфекцію
- Для лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або імовірно пов'язана з будь-якою інфекцією, перерахованою вище

Триаксон необхідно призначати в комбінації з іншими антибактеріальними засобами, якщо передбачуваний діапазон бактерій, що спричинили захворювання, не входить до спектра його дії (див. Розділ 4.4).



Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

4.2 Дози та спосіб застосування

Дозування

Доза лікарського засобу залежить від тяжкості, чутливості, локалізації і типу інфекції, а також від віку і функції печінки та нирок пацієнта. Нижче наведено рекомендовані дози залежно від показань. В особливо тяжких випадках слід застосовувати найвищу дозу із рекомендованого діапазону.

Дорослі та діти віком від 12 років (≥ 50 кг)

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання
1–2 г	1 раз на добу	Позагоспітальна пневмонія
		Гострі ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень
		Внутрішньочеревні інфекції
		Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)
2 г	1 раз на добу	Госпітальна пневмонія
		Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин
		Інфекції кісток і суглобів
2–4 г	1 раз на добу	Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця і є підозра на бактеріальну інфекцію
		Бактеріальний ендокардит
		Бактеріальний менінгіт

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.

** У разі застосування доз, що перевищують 2 г на добу, може бути доцільним введення препарату двічі на добу (з 12-годинним інтервалом).

Показання у дорослих і дітей віком від 12 років (≥ 50 кг), що потребують особливих схем дозування

- **Гострий середній отит**

Може бути застосована одноразова внутрішньом'язова доза 1–2 г препарату.

Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан пацієнта тяжкий або попередня терапія була неефективною, препарат може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 1–2 г на добу протягом 3 днів.

- **Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання**

2 г одноразово перед операцією.

- **Гонорея**

Разова доза 500 мг внутрішньом'язово.

- **Сифіліс**

Рекомендована доза 500 мг – 1 г 1 раз на добу зі збільшенням дози до 2 г 1 раз на добу при нейросифілісі протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

- **Дисемінований бореліоз Лайма (ранній [II стадія] і пізній [III стадія])**

По 2 г 1 раз на добу протягом 14–21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.



Діти

Новонароджені, немовлята та діти віком від 15 днів до 12 років (< 50 кг)

Дітям з масою тіла від 50 кг слід застосувати звичайні дози для дорослих.

Доза цефтріаксону*	Частота введення**	Показання
50–80 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит) Позагоспітальна пневмонія Госпітальна пневмонія
50–100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин Інфекції кісток і суглобів Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця і є підозра на бактеріальну інфекцію
80–100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний менінгіт
100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.

** У разі застосування доз, що перевищують 2 г на добу, може бути доцільним введення препарату двічі на добу (з 12-годинним інтервалом).

Показання у новонароджених, немовлят та дітей віком від 15 днів до 12 років (< 50 кг), що потребують особливих схем дозування:

• **Гострий середній отит**

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом'язова ін'єкція цефтріаксону у дозі 50 мг/кг. Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан дитини тяжкий або попередня терапія була неефективною, цефтріаксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 50 мг/кг на добу протягом 3 днів.

• **Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання**

50–80 мг/кг одноразово перед операцією.

• **Сифіліс**

Рекомендована доза 75–100 мг/кг (максимально 4 г) 1 раз на добу протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на дуже обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

• **Дисемінований бореліоз Лайма (ранній [II стадія] і пізній [III стадія])**

50–80 мг/кг 1 раз на добу протягом 14–21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Новонароджені віком 0–14 днів

Цефтріаксон протипоказаний для застосування недоношеним новонародженим віком до 41 тижня з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + календарний вік).

Доза цефтріаксону*	Частота введення	Показання
20–50 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит) Позагоспітальна пневмонія Госпітальна пневмонія Інфекції кісток і суглобів



		Ведення пацієнтів із нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця і є підозра на бактеріальну інфекцію
50 мг/кг	1 раз на добу	Бактеріальний менингіт
		Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.
 Не слід перевищувати максимальну добову дозу 50 мг/кг.

Показання у новонароджених віком 0–14 днів, що потребують особливих схем дозування:

• **Гострий середній отит**

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом'язова ін'єкція цефтриаксону у дозі 50 мг/кг.

• **Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання**

20–50 мг/кг одноразово перед операцією.

• **Сифіліс**

Рекомендована доза 50 мг/кг 1 раз на добу протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на дуже обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Враховуючи загальні рекомендації щодо антибіотикотерапії, застосування цефтриаксону слід продовжувати протягом 48–72 годин після зникнення симптомів пропасниці або підтвердження досягнення ерадикації бактеріальної інфекції.

Пацієнти літнього віку

За умови задовільної функції нирок і печінки корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Наявні дані свідчать про відсутність необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю у випадку, якщо функція нирок не порушена.

Немає даних досліджень щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (див. Розділ 5.2).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає необхідності знижувати дозу цефтриаксону для пацієнтів з порушеною нирковою функцією в тому випадку, якщо функція печінки не порушена. Лише в разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну <10 мл/хв) добова доза цефтриаксону не має перевищувати 2 г.

Якщо пацієнт знаходиться на діалізі, немає потреби у додатковому введенні лікарського засобу після діалізу. Цефтриаксон не видаляється з організму шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки і нирок

При одночасному тяжкому порушенні функцій нирок і печінки рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

Спосіб введення

Внутрішньовенне введення

Тріаксон можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом не менше 30 хвилин (переважний метод введення) або внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин. Внутрішньовенні дози, які становлять 50 мг/кг або більше, новонародженим і дітям віком до 12 років необхідно вводити шляхом інфузії. З метою зменшення потенційного ризику білірубінової енцефалопатії внутрішньовенні дози новонародженим слід вводити у вигляді інфузії протягом не менше 60 хвилин (див. Розділ 4.3 та 4.4). Дози, що становлять більше 2 г, необхідно вводити внутрішньовенно.

Цефтриаксон протипоказаний новонародженим (≤ 28 днів), якщо вони мають показання (або очікується, що матимуть показання) до застосування кальцієвмісних розчинів для внутрішньовенного введення, у тому числі безперервних кальцієвмісних інфузій, таких як парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком випадіння осаду цефтриаксону з кальцієм (див. Розділ 4.3).



Розчинники, що містять кальцій (наприклад розчин Рінгера або розчин Гартмана), не слід використовувати для розчинення вмісту флаконів з цефтриаксоном або додаткового розведення уже розчиненого вмісту флакона для внутрішньовенного введення у зв'язку з можливістю утворення осаду. Преципітат кальцієвої солі цефтриаксону може також утворитися, якщо цефтриаксон змішується з кальцієвмісними розчинами в одній внутрішньовенній системі. Таким чином, цефтриаксон і кальцієвмісні розчини не слід змішувати або вводити одночасно (див. Розділи 4.3, 4.4 та 6.2).

Для передопераційної профілактики інфекцій в ділянці хірургічного втручання цефтриаксон необхідно вводити за 30–90 хвилин до операції.

Інструкції щодо відновлення лікарського засобу перед введенням див. у Розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

- Гіперчутливість до цефтриаксону або до будь-якого іншого цефалоспоринової групи, або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1.
- Виражена гіперчутливість (наприклад анафілактична реакція) в анамнезі до будь-якого іншого бета-лактамного антибактеріального засобу (пеніциліни, монобактами і карбапенеми).
- Цефтриаксон протипоказаний:
 - недоношеним новонародженим віком до 41 тижня з урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження)*
 - доношеним новонародженим (до 28-денного віку):
 - з гіпербілірубінемією, жовтяницею або гіпоальбумінемією чи ацидозом, оскільки це стани, за яких зв'язування білірубину, ймовірно, порушене*
 - якщо вони мають показання (або очікується, що матимуть показання) до лікування кальцієм для внутрішньовенного введення або кальцієвмісними інфузіями у зв'язку з ризиком утворення преципітатів цефтриаксон-кальцієвої солі (див. Розділи 4.4, 4.8 та 6.2).
- * Дослідження *in vitro* показали, що цефтриаксон може витіснити білірубін з його місць зв'язування з сироватковим альбуміном, що створює ризик розвитку білірубінової енцефалопатії у цих пацієнтів.
- Якщо лідокаїн використовують як розчинник, перед виконанням внутрішньом'язової ін'єкції цефтриаксону необхідно переконатися у відсутності протипоказань до лідокаїну (див. Розділ 4.4). Див. інформацію в короткій характеристиці лікарського засобу для лідокаїну, особливо протипоказання.
- Розчини цефтриаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні всіх бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді з летальним наслідком (див. Розділ 4.8). У разі 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 цефалоспоринової групи 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 Лайелла/токсичний епідермальний некроліз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок; однак частота цих явищ невідома (див. Розділ 4.8).

Взаємодія з лікарськими засобами, що містять кальцій

У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описано випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальним наслідком. Щонайменше одному з цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно з наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, окрім тих, у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальцієвмісні розчини, або будь-які інші кальцієвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує



58
52

підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно з пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку препарат не можна змішувати або вводити одночасно з будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні препаратів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів 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 з подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтриаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтриаксон можна вводити одночасно, але 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 4.3, 4.8, 5.2 та 6.2).

Діти

Безпека та ефективність застосування цефтриаксону новонародженим, немовлятам та дітям були встановлені для доз, описаних у розділі «Дози та спосіб застосування» (див. Розділ 4.2). У дослідженнях було показано, що цефтриаксон, як деякі інші цефалоспори, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові.

Цефтриаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. Розділ 4.3).

Імуноопосередкована гемолітична анемія

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, у тому числі цефтриаксон (див. Розділ 4.8). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі з летальним наслідком, 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 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 тлі застосування майже всіх антибактеріальних засобів, у 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 4.8). Слід розглянути доцільність 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 разі тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності застосування препарату (див. Розділ 4.2).

Вплив на результати серологічних досліджень

При застосуванні цефтриаксону тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтриаксон може спричинити хибнопозитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. Розділ 4.8).

При визначенні глюкози у сечі неферментними методами можуть бути отримані хибнопозитивні результати. Визначення глюкози в сечі під час терапії цефтриаксоном слід робити за допомогою ферментативних методів (див. Розділ 4.8).

Наявність цефтриаксону може призвести до помилкового зниження розрахункових значень рівня глюкози в крові, отриманих за допомогою деяких систем моніторингу рівня глюкози в крові. Див.



інструкції щодо використання для кожної системи. За необхідності слід використовувати альтернативні методи тестування.

Натрій

Тріаксон містить натрій. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію.

Спектр антибактеріальної активності

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування як монотерапія при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. Розділ 4.2). У разі полімікробних інфекцій, коли серед підозрюваних збудників є резистентні до цефтриаксону мікроорганізми, слід розглянути застосування додаткових антибіотиків.

Застосування лідокаїну

При застосуванні розчину лідокаїну як розчинника розчину цефтриаксону слід застосовувати тільки для внутрішньом'язових ін'єкцій. Розчин лідокаїну не слід 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 на 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. У разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, зважаючи на результати оцінки користі/ризик у конкретному випадку (див. Розділ 4.8).

Застій жовчі

Випадки панкреатиту, можливо спричинені обструкцією жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували цефтриаксон (див. Розділ 4.8). 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 цефтриаксону.

Нирковокам'яна хвороба

Повідомлялося про випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону (див. Розділ 4.8). У разі наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, зважаючи на результати оцінки співвідношення користь/ризик у конкретному випадку.

Реакція Яриша-Герксгеймера (РЯГ)

Після закінчення лікування цефтриаксоном у деяких пацієнтів з інфекцією, спричиненою спірохетами, може виникнути реакція Яриша-Герксгеймера (РЯГ). Ця реакція зазвичай проходить самостійно або може бути купована симптоматичним лікуванням. У разі виникнення реакції Яриша-Герксгеймера лікування антибіотиками припиняти не слід.

Енцефалопатія

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні цефтриаксону (див. Розділ 4.8), особливо у пацієнтів літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю (див. Розділ 4.2) або розладами центральної нервової системи. Якщо підозрюється енцефалопатія, пов'язана із застосуванням цефтриаксону (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід розглянути питання про припинення застосування цефтриаксону.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Розчинники, що містять кальцій (наприклад, розчин Рінгера або розчин Гармана), не слід використовувати для відновлення цефтриаксону у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворюватися преципітат. Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону також можуть утворюватися при змішуванні цефтриаксону з кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна



58
54

вводити одночасно з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, у тому числі з кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак усім пацієнтам, крім новонароджених, цефтриаксон і кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* з використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що у новонароджених існує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. Розділи 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 та 6.2).

Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) та належним чином корегувати дозу антагоніста вітаміну К як під час, так і після терапії цефтриаксоном (див. Розділ 4.8).

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 і кальцієвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення і кальцієвмісними препаратами (для внутрішньовенного або перорального застосування).

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

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

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

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

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.

4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю

Вагітність

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Кількість даних щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам обмежена. Дослідження на тваринах не демонструють прямого або непрямого шкідливого ефекту на ембріональний/фетальний, перинатальний та постнатальний розвиток (див. Розділ 5.3). Цефтриаксон можна призначати під час вагітності, зокрема у першому триместрі, тільки якщо користь переважає над ризиком.

Годування груддю

Цефтриаксон в низьких концентраціях проникає у грудне молоко, однак у разі застосування цефтриаксону в терапевтичних дозах жодних ефектів на дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, не очікується. Однак не слід виключати ризик розвитку діареї та грибкових інфекцій слизових оболонок. Необхідно брати до уваги можливість сенсibiliзації. Рішення про доцільність продовження чи припинення грудного вигодовування або продовження/відміну терапії цефтриаксоном необхідно приймати, зважаючи на користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки.

Фертильність

Дослідження репродукції не продемонстрували жодних ознак несприятливого впливу на фертильність чоловіків або жінок.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

При лікуванні цефтриаксоном можуть проявлятися небажані ефекти (наприклад, запаморочення), які можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами (див. Розділ 4.8).



59
55

Пацієнтам слід це враховувати при вирішенні питання щодо керування транспортними засобами та роботі з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Небажаними реакціями на цефтриаксон, про які найчастіше повідомлялося, є еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея, висип і збільшення рівнів печінкових ферментів. Дані для визначення частоти НРП (небажана реакція на препарат) для цефтриаксону отримані в результаті клінічних досліджень.

За частотою реакції класифіковані таким чином:

- Дуже часто ($\geq 1/10$)
- Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
- Невідомо (частота не може бути оцінена за наявними даними)

Системно-органний клас	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо ^a
Інфекції та інвазії		Генітальна грибкова інфекція	Псевдомембранозний коліт ^b	Суперінфекція ^b
З боку крові та лімфатичної системи	Еозинофілія Лейкопенія Тромбоцитопенія	Гранулоцитопенія Анемія Коагулопатія		Гемолітична анемія ^b Агранулоцитоз
З боку імунної системи				Анафілактичний шок Анафілактична реакція Анафілактоїдна реакція Підвищена чутливість ^b Реакція Яриша-Герксгеймера ^b
З боку нервової системи		Головний біль Запаморочення	Енцефалопатія	Судоми
З боку органів слуху та лабіринту				Вертиго
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння			Бронхоспазм	
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея ^b Рідкі випорожнення	Нудота Бльовання		Панкреатит ^b Стоматит Глосит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня печінкових ферментів			Осад в жовчному міхурі ^b Керніктерус Гепатит ^c Холестатичний гепатит ^{b,c}



10

З боку шкіри та підшкірних тканин	Висип	Свербіж	Кропив'янка	Синдром Стівенса-Джонсона ^b Токсичний епідермальний некроліз ^b Мультиформна еритема Гострий генералізований екзантематозний пустульоз Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) ^b
З боку нирок та сечовивідних шляхів			Гематурія Глікозурія	Олігурія Осад в нирках (оборотного характеру)
Загальні розлади та реакції в місці введення		Флебіт Біль в місці ін'єкції Пірексія	Набряк Озноб	
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення рівня креатиніну в крові		Хибнопозитивна проба Кумбса ^b Хибнопозитивний тест на галактоземію ^b Хибнопозитивні результати ферментативних методів визначення глюкози ^b

^a Грунтуються на постмаркетингових повідомленнях. Оскільки інформація про ці реакції надсилається добровільно і стосується популяції невизначеного розміру, неможливо достовірно оцінити їх частоту. У зв'язку з цим частота визначається як невідома.

^b Див. розділ 4.4.

^c Зазвичай мав зворотний характер після відміни цефтриаксону.

Опис окремих побічних реакцій

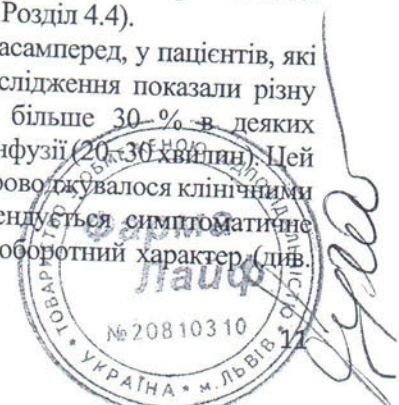
Інфекції та інвазії

Повідомлення про діарею після застосування цефтриаксону можуть бути пов'язані з *Clostridium difficile*. У таких випадках необхідно вводити достатні кількості рідини і електролітів (див. Розділ 4.4).

Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону

У передчасно народжених і доношених новонароджених дітей (у віці <28 днів), які отримували лікування цефтриаксоном і кальцієм внутрішньовенно, у рідких випадках реєстрували тяжкі та, іноді, летальні небажані реакції. Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону були виявлені в легенях і нирках при аутопсії. Високий ризик утворення осаду у новонароджених є результатом малого об'єму крові і тривалішого періоду напіввиведення цефтриаксону у порівнянні з дорослими (див. Розділи 4.3, 4.4 та 5.2). Повідомлялося про випадки преципітації в сечовивідних шляхах, насамперед, у дітей, які отримували цефтриаксон у високих добових дозах (наприклад ≥ 80 мг/кг/добу або сумарних дозах, що перевищували 10 грамів) та при наявності інших факторів ризику (наприклад обмеження споживання рідини або постільний режим). Цей стан може мати клінічні прояви або бути безсимптомним, може призвести до ниркової недостатності і анурії та зникають після відміни цефтриаксону (див. Розділ 4.4).

Преципітат кальцієвої солі цефтриаксону в жовчному міхурі спостерігався, насамперед, у пацієнтів, які отримували дози вище рекомендованої стандартної дози. Проспективні дослідження показали різну частоту формування осаду у дітей при внутрішньовенному введенні – більше 30% в деяких дослідженнях. Випадки формування осаду реєструються рідше при повільній інфузії (20-30 хвилин). Цей стан зазвичай є безсимптомним, але в рідкісних випадках утворення осаду супроводжувалося клінічними симптомами, такими як біль, нудота і блювання. У цих випадках рекомендується симптоматичне лікування. Формування осаду, як правило, після відміни цефтриаксону має оборотний характер (див. розділ 4.4).



Розділ 4.4).

Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через:

Підрозділ фармаконагляду та виробів медичного призначення

Відділ лікарських засобів – Міністерство охорони здоров'я ОАЕ

Гаряча лінія: 80011111

Email: pv@moh.gov.ae

Поштова скринька: 1853, Дубаї, ОАЕ

4.9 Передозування

При передозуванні можуть виникнути такі симптоми як нудота, блювання та діарея. Концентрацію цефтриаксону не можна зменшити за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. Специфічного антитоду немає. Лікування передозування повинно бути симптоматичним.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины третього покоління,
Код АТХ: J01DD04.

Механізм дії

Цефтриаксон інгібує синтез клітинної стінки бактерії з подальшим приєднанням до пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ). Це призводить до переривання біосинтезу клітинної стінки (пептидоглікану) та спричинює лізис і загибель бактеріальної клітини.

Резистентність

Бактеріальна резистентність до цефтриаксону може розвиватися внаслідок дії одного або декількох механізмів:

- гідроліз бета-лактамазами, у тому числі бета-лактамазами розширеного спектра (БЛРС), карбапенемами і ферментами Amp C, які можуть продукуватися або бути стабільно дерепресованими в окремих аеробних грамотригативних видах бактерій;
- зниження спорідненості пеніцилінзв'язуючих білків до цефтриаксону;
- непроникність зовнішньої мембрани у грамотригативних мікроорганізмів;
- бактеріальний ефлюксий насос.

Граничні значення при визначенні чутливості

Граничні значення для мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) визначені Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST):

Патоген	Метод розведень (МІК, мг/л)	
	Чутливий	Резистентний
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (групи А, В, С і G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridans group Streptococci	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Moraxella catarrhalis	≤ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Не пов'язані з видами	≤ 1 ^d	> 2

- a. Висновок про чутливість зроблено на основі чутливості до цефокситину.
b. Висновок про чутливість зроблено на основі чутливості до пеніциліну.



с. Рідко виникають ізоляти з МІК, що перевищує граничні значення чутливості. Якщо таке спостерігається, слід провести повторне тестування, а у разі підтвердження — відправити у референтну лабораторію.

d. Граничні значення стосуються добової внутрішньовенної дози 1 г x 1 та високої дози щонайменше 2 г x 1.

Клінічна ефективність щодо окремих патогенів

Поширеність набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного регіону, а для окремих видів – з плином часом, тому доступність місцевої інформації відносно резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій, є бажаною. Якщо місцева поширеність резистентності така, що корисність цефтриаксону, щонайменше для деяких видів інфекцій, є сумнівною, слід звернутися до експертів.

Чутливі види

Грампозитивні аероби

Staphylococcus aureus (метицилінчутливий)[£]
Коагулазонегативні стафілококи (метицилінчутливі)[£]
Streptococcus pyogenes (група А)
Streptococcus agalactiae (група В)
Streptococcus pneumoniae
Streptococci групи *Viridans*

Грамнегативні аероби

Bonelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Treponema pallidum

Види, набута резистентність яких може бути проблемою

Грампозитивні аероби

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Грамнегативні аероби

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[°]
Klebsiella pneumoniae[°]
Klebsiella oxytoca[°]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Анаероби

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

За природою резистентні організми

Грампозитивні аероби

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Грамнегативні аероби

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa



Stenotrophomonas maltophilia
Анаероби
Clostridium difficile
Інші:
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

‡ Всі резистентні до метициліну стафілококи є резистентними до цефтриаксону.

+ Коефіцієнти резистентності >50 % щонайменше в одному регіоні.

‡ Штами, що продукують БЛРС, завжди резистентні

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всмоктування

Внутрішньовенно

Після введення цефтриаксону у вигляді внутрішньовенної болюсної дози 500 мг і 1 г середні пікові рівні цефтриаксону в плазмі становлять близько 120 і 200 мг/л відповідно. Після внутрішньовенної інфузії цефтриаксону 500 мг, 1 г і 2 г рівні цефтриаксону в плазмі становлять близько 80, 150 і 250 мг/л відповідно.

Розподіл

Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7–12 л. Концентрації, які значно перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для більшості актуальних патогенів, виявляються в тканинах організму, включаючи легені, серце, жовчні шляхи/печінку, мигдалики, середнє вухо і слизову оболонку носа, кістки і спинномозкову рідину, плевральну рідину, секрет передміхурової залози і синовіальну рідину. Підвищення середньої пікової концентрації в плазмі на 8–15 % (C_{max}) виявляється при повторному введенні; стан рівноваги досягається в більшості випадків протягом 48–72 годин залежно від шляху введення.

Проникнення в окремі тканини

Цефтриаксон проникає в мозкові оболонки. Проникнення є найбільшим при запаленні оболонок. Середні пікові концентрації цефтриаксону в спинномозковій рідині у пацієнтів з бактеріальним менінгітом становлять до 25 % плазматичного рівня в порівнянні з 2 % плазматичного рівня у пацієнтів з оболонками без запалення. Пік концентрації цефтриаксону в спинномозковій рідині досягається приблизно через 4–6 годин після внутрішньовенної ін'єкції. Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр і виділяється в грудне молоко в низьких концентраціях (див. Розділ 4.6).

Зв'язування з білками

Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном. Зв'язування з білками плазми становить близько 95 % при концентрації в плазмі нижче 100 мг/л. Зв'язування є накопичувальним, а зв'язана частина зменшується зі зростанням концентрації (до 85 % при концентрації в плазмі 300 мг/л).

Біотрансформація

Цефтриаксон не метаболізується системно, а перетворюється кишковою флорою на неактивні метаболіти.

Виведення

Плазматичний кліренс загального цефтриаксону (зв'язаного і незв'язаного) становить 10–22 мл/хв. Нирковий кліренс становить 5–12 мл/хв. 50–60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді з сечею, в основному шляхом клубочкової фільтрації, в той час як 40–50 % виводиться в незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення загального цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки

У пацієнтів з нирковою або печінковою дисфункцією фармакокінетика цефтриаксону змінюється тільки мінімально з децю тривалішим періодом напіввиведення (менше ніж в 2 рази), навіть у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок.

Відносно невелике збільшення періоду напіввиведення при нирковій недостатності пояснюється компенсаторним прискоренням позаниркового кліренсу в результаті зниження зв'язування білка і відповідного збільшення позаниркового кліренсу загального цефтриаксону.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки період напіввиведення цефтриаксону не збільшується у зв'язку з компенсаторним прискоренням ниркового кліренсу. Це також пов'язано зі збільшенням у плазмі вільного



64
60

фракції цефтриаксону, що сприяє парадоксальному прискоренню загального кліренсу препарату зі збільшенням об'єму розподілу паралельно загальному кліренсу.

Люди літнього віку

У людей віком понад 75 років середній період напіввиведення, як правило, у два-три рази більший, ніж у молодих дорослих.

Діти

У новонароджених період напіввиведення цефтриаксону подовжується. У дітей віком до 14 днів рівні вільного цефтриаксону можуть додатково збільшуватися за наявності таких факторів, як зниження клубочкової фільтрації та порушення зв'язування з білками. У старших дітей період напіввиведення коротший, ніж у новонароджених і дорослих.

Плазмовий кліренс і об'єм розподілу загального цефтриаксону у новонароджених, дітей грудного віку і старших дітей більший, ніж у дорослих.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер, і всі основні фармакокінетичні параметри, за винятком періоду напіввиведення, є дозозалежними, виходячи із загальних концентрацій препарату, зі збільшенням менше ніж пропорційно дозі. Нелінійність є результатом насичення зв'язування з білками плазми і тому властива для загального плазмового цефтриаксону, а не для вільного (незв'язаного) цефтриаксону.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок

Як і в інших бета-лактамів, фармакокінетичний-фармакодинамічний індекс, що демонструє найкращу кореляцію з ефективністю *in vivo*, являє собою відсоток інтервалу дозування, при якому незв'язана концентрація залишається вище мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) цефтриаксону для окремих цільових видів (тобто % T > МІК).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Наявні дані досліджень на тваринах, показали, що високі дози кальцієвої солі цефтриаксону призводили до утворення каменів та осадів у жовчному міхурі собак та мавп, які виявилися оборотними. Дослідження на тваринах не виявили підтвердженнь токсичності для репродукції та генотоксичності. Досліджень канцерогенності цефтриаксону не проводилося.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Допоміжні речовини

Немає

6.2 Несумісність

Цефтриаксон не сумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом і аміноглікозидами. Розчини, що містять цефтриаксон, не слід змішувати або додавати до інших препаратів, за винятком рекомендованих в Розділі 6.6. Зокрема, розчинники, що містять кальцій (наприклад, розчин Рінгера, розчин Гартмана) не слід використовувати для розчинення вмісту флаконів з цефтриаксоном або додаткового розведення уже розчиненого вмісту флакона для внутрішньовенного введення у зв'язку з можливістю утворення осаду. Цефтриаксон не можна змішувати або вводити одночасно з кальцієвмісними розчинами, включаючи загальне парентеральне харчування (див. Розділи 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8). Якщо призначено лікування цефтриаксоном в комбінації з іншим антибіотиком, введення не повинно відбуватися в одному шприці або в одному інфузійному розчині. Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у Розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

36 місяців з дати виготовлення. Хімічна та фізична стабільність під час використання відновленого лікарського засобу була продемонстрована протягом щонайменше 6 годин при кімнатній температурі та 24 годин в холодильнику (при температурі 2–8 °C).



Handwritten signature

З мікробіологічної точки зору продукт слід використовувати негайно. Якщо не використовується негайно, час та умови зберігання до використання є відповідальністю користувача та не повинні тривати довше часу, зазначеного вище, для забезпечення хімічної та фізичної стабільності під час використання.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі нижче 30 °С. В захищеному від світла та тепла місці.

6.5 Тип та вміст упаковки

Скляний флакон USP типу I, із прозорого скла, закритий гумовим корком з відривною алюмінієвою накладкою, з друкованою етикеткою, один флакон та одна ампула з розчинником (10 мл), упаковані в друковану картонну коробку разом з інформаційним листком.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при утилізації та іншому поводженні

Інструкції з використання

Відновлені розчини зберігають фізичну та хімічну стабільність протягом щонайменше 6 годин за кімнатної температури та 24 годин в холодильнику (при температурі 2–8 °С). Однак, як правило, розчини слід використовувати відразу після приготування.

Тріаксон (Triaxone), 1г, порошок для розчину для ін'єкцій

Для внутрішньовенної ін'єкції

1 г Тріаксону розчинити у 10 мл води для ін'єкцій. Розчин слід вводити протягом 5 хвилин безпосередньо у вену або шляхом внутрішньовенної інфузії.

Будь-які невикористані залишки або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Галф Фармасьютікал Індастріз - Джульфар
Дігдага, Airport Strit, Ras Аль Хайма - Об'єднані Арабські Емірати
П.О. Бокс 997/

Gulf Pharmaceutical Industries - Julphar
Digdaga, Airport Street. Ras Al Khaimah - United Arab Emirates.
P.O. Box 997

Тел.: (9717) 2 461 461

Факс: (9717) 2 462 462

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

3279-4208-6

9. ДАТА РЕЄСТРАЦІЇ/ПОДОВЖЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

06 Липня 1999

10. ДАТА ОСТАНЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ

15 Липня 2021



Тріаксон (Triaxone)

Стерильний порошок для розчину для ін'єкцій

250 мг, 500 мг або 1 г

Цефтриаксон (у вигляді цефтриаксону натрію)

Уважно прочитайте цей листок-вкладку в повному обсязі, перш ніж використовувати цей лікарський засіб, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей інформаційний листок. Вам може знадобитись прочитати його ще раз.
 - Якщо у вас є будь-які інші запитання, поставте їх вашому лікарю, фармацевту чи медсестрі.
 - Цей препарат був призначений лише вам. Не передавайте його іншим особам. Він може нашкодити їм, навіть якщо їх симптоми захворювання такі ж, як у вас.
 - Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до вашого лікаря, фармацевта або медсестри.
- Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не зазначених у цьому інформаційному листку. Див. розділ 4.

Яка інформація міститься у цьому інформаційному листку:

1. Що таке **Тріаксон/Triaxone** та для чого він застосовується
2. Що вам потрібно знати перед застосуванням лікарського засобу **Тріаксон/Triaxone**
3. Як застосовується **Тріаксон/Triaxone**
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати **Тріаксон/Triaxone**
6. Інша інформація

1. Що таке Тріаксон/Triaxone та для чого він застосовується

Тріаксон – антибіотик, що застосовується дорослим та дітям (у тому числі новонародженим). Його робота полягає у знищенні бактерій, які викликають інфекції. Належить до групи лікарських засобів, які називаються цефалоспоринами.

Тріаксон застосовується для лікування інфекцій:

- мозку (менінгіт);
- легенів;
- середнього вуха;
- черевної порожнини і черевної стінки (перитоніт);
- сечовивідних шляхів і нирок;
- кісток та суглобів;
- шкіри або м'яких тканин;
- крові;
- серця.

Його можна застосовувати для:

- лікування специфічних інфекцій, що передаються статевим шляхом (гонорея та сифіліс);
- лікування пацієнтів з низьким рівнем лейкоцитів (нейтропенія), які мають підвищену температуру через бактеріальну інфекцію;
- лікування інфекцій грудної клітки у дорослих з хронічним бронхітом;
- лікування хвороби Лайма (спричиненої укусами кліщів) у дорослих та дітей, в тому числі новонароджених віком від 15 днів;
- запобігання інфекціям під час операції.

2. Що вам потрібно знати перед застосуванням лікарського засобу Тріаксон/Triaxone

Ви не повинні отримувати Тріаксон, якщо:

- у вас алергія на цефтриаксон або будь-який інший інгредієнт цього лікарського засобу (вказаний у розділі 6);
- у вас була раптова або важка алергічна реакція на пеніцилін чи подібні антибіотики (такі як цефалоспорини, карбапенеми або монобактами). Ознаки включають раптовий набряк горла або обличчя, який може ускладнити дихання чи ковтання, раптовий набряк рук, стоп і гомілок, а також сильний висип, який швидко розвивається;
- у вас алергія на лідокаїн, і вам слід ввести **тріаксон** у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції.

Тріаксон не слід призначати немовлятам, якщо:

- дитина народилась передчасно;

UA/19350/01/01
big 28.04.2022



- 42
38
- дитина є новонародженою (до 28 днів) і має певні проблеми з кров'ю чи жовтяницю (пожовтіння шкіри або білків очей), або йому необхідно ввести внутрішньовенно лікарський засіб, що містить кальцій.

Застереження та запобіжні заходи під час застосування

Перед застосуванням **Тріаксону** зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри, якщо:

- нещодавно ви отримали або плануєте отримати лікарські засоби, які містять кальцій.
- нещодавно у вас була діарея після прийому антибіотиків. У вас будь-коли раніше були проблеми з кишечником, зокрема коліт (запалення кишечника);
- ви маєте проблеми з печінкою або нирками (див. Розділ 4);
- у вас є жовчні камені або камені в нирках;
- у вас є інші захворювання, такі як гемолітична анемія (зменшення кількості еритроцитів, які спричиняють набуття шкірою блідо-жовтого відтінку та викликають слабкість чи задишку);
- ви перебуваєте на дієті з низьким вмістом натрію;
- ви маєте або раніше мали комбінацію будь-яких з наступних симптомів: висип, червоний колір шкіри, пухири на губах, очах і в роті, лущення шкіри, висока температура, грипоподібні симптоми, підвищений рівень ферментів печінки, що спостерігається в аналізах крові, і збільшення кількості білих кров'яних тілець (еозинофілія) і збільшення лімфатичних вузлів (ознаки тяжких шкірних реакцій, див. також розділ 4 «Можливі побічні реакції»).

Якщо вам потрібен аналіз крові або сечі

Якщо ви отримуєте **Тріаксон** протягом тривалого часу, вам може знадобитися регулярно здавати аналіз крові. **Тріаксон** може впливати на результати аналізів сечі на цукор та аналіз крові, відомий як тест Кумбса. Якщо ви здаєте аналізи:

- повідомте людині, яка бере аналіз, що вам давали **Тріаксон**.

Якщо у вас діабет або вам потрібно контролювати рівень глюкози в крові, не слід використовувати певні системи моніторингу рівня глюкози в крові, які можуть неправильно визначати рівень глюкози в крові під час прийому цефтриаксону. Якщо ви використовуєте такі системи, перевірте інструкції з використання та повідомте вашого лікаря, фармацевта або медсестру. За необхідності слід використовувати альтернативні методи тестування.

Діти

Перед застосуванням **Тріаксону** у вашої дитини зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри, якщо:

- нещодавно йому / їй ввели або планують ввести внутрішньовенно лікарський засіб, що містить кальцій.

Інші лікарські засоби та Тріаксон

Повідомте вашого лікаря чи фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або могли приймати будь-які інші ліки.

Зокрема, повідомте лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте будь-які ліки з наступного переліку:

- вид антибіотика, який називається аміноглікозидом;
- антибіотик під назвою хлорамфенікол (застосовується для лікування інфекцій, зокрема, очних).

Вагітність, грудне вигодовування та фертильність

Якщо ви вагітні або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте народжувати дитину, проконсультуйтеся з лікарем перед застосуванням цього препарату.

Лікар розгляне співвідношення переваг від вашого лікування **Тріаксоном** та ризиків для вашої дитини.

Керування транспортними засобами та робота з автоматичними механізмами

Тріаксон може викликати запаморочення. Якщо у вас запаморочення, не керуйте автомобілем і не використовуйте будь-які інструменти або обладнання. За наявності цих симптомів зверніться до лікаря.

3. Як застосовується Тріаксон/Тріахоне

Тріаксон зазвичай вводиться лікарем або медсестрою. Його можна вводити наступним чином:

- за допомогою крапельниці (внутрішньовенна інфузія) або у вигляді ін'єкції безпосередньо у вену або
- у м'яз.

Тріаксон готує лікар, фармацевт або медсестра. Його не змішують з іншими препаратами та не вводять одночасно з ін'єкціями, що містять кальцій.

Звичайна доза

Ваш лікар визначить правильну дозу **Тріаксону** для вас. Доза залежатиме від тяжкості та типу інфекції; від того, чи приймаєте ви будь-які інші антибіотики; від ваги та віку; від того, наскільки добре працюють ваші нирки та печінка. Кількість днів або тижнів, протягом яких ви отримуватимете **Тріаксон**, залежить від того, яка у вас інфекція.

Дорослі, люди похилого віку та діти віком від 12 років з масою тіла більшою або рівною 50 кілограмів (кг):



4231

- від 1 до 2 г один раз на день в залежності від тяжкості та типу інфекції. Якщо у вас інфекція в тяжкій формі, ваш лікар дасть вам більш високу дозу (до 4 г один раз на день). Якщо ваша добова доза перевищує 2 г, ви можете отримувати її разовою дозою один раз на день або двома окремими дозами.

Новонароджені, немовлята та діти віком від 15 днів до 12 років з масою тіла менше 50 кг:

- 50-80 мг **Тріаксону** на кожен кг маси тіла дитини один раз на день в залежності від тяжкості та типу інфекції. Якщо у вас інфекція в тяжкій формі, ваш лікар призначить вам більш високу дозу до 100 мг на кожен кг маси тіла максимум до 4 г один раз на день. Якщо ваша добова доза перевищує 2 г, ви можете отримувати її разовою дозою один раз на день або двома окремими дозами.

- Дітям з масою тіла 50 кг і більше слід вводити звичайну дозу для дорослих.

Новонароджені діти (0-14 днів)

- 20-50 мг **Тріаксону** на кожен кг маси тіла дитини один раз на день в залежності від тяжкості та типу інфекції.

- Максимальна добова доза не повинна перевищувати 50 мг на кожен кг ваги дитини.

Люди з розладами печінки та нирок

Ви можете отримувати дозу, яка відрізняється від звичайної дози. Ваш лікар вирішить, скільки **Тріаксону** вам знадобиться, і ретельно огляне вас в залежності від тяжкості захворювання печінки та нирок.

Якщо прийняли більше Тріаксону, ніж слід

Якщо ви випадково отримали більше призначеної дози, негайно зверніться до лікаря або найближчої лікарні.

Якщо ви забули прийняти Тріаксон

Якщо ви пропустили ін'єкцію, ви повинні зробити її якомога швидше. Однак, якщо майже настав час для наступної ін'єкції, пропустіть пропущену ін'єкцію. Не приймайте подвійну дозу (дві ін'єкції одночасно), щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо ви припинили застосування Тріаксону

Припиняйте прийом **Тріаксону** виключно за вказівкою вашого лікаря.

Якщо у Вас виникають додаткові питання щодо прийому цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря чи медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі ліки цей лікарський засіб може викликати побічні реакції, хоча не у всіх пацієнтів.

При застосуванні цього лікарського засобу можуть виникнути наступні побічні реакції:

Лікування цефтриаксоном, особливо у пацієнтів похилого віку з серйозними проблемами з нирками або нервовою системою, рідко може спричинити зниження свідомості, аномальні рухи, збудження та судоми.

Тяжкі алергічні реакції (невідомі, наявні дані не дозволяють визначити частоту появи)

Якщо у вас сильна алергічна реакція, негайно повідомте про це лікаря.

До ознак можуть належати:

- раптовий набряк обличчя, горла, губ чи рота. Це може ускладнити дихання чи ковтання;
- Раптовий набряк рук, стоп і гомілок.

Тяжкі шкірні реакції (невідомі, наявні дані не дозволяють визначити частоту появи)

Якщо у вас сильна шкірна реакція, негайно повідомте про це лікаря.

До ознак можуть належати:

- сильний висип, який швидко розвивається, з пухирями або лущенням шкіри і, можливо, пухирями в роті (синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, які також відомі як ССД і ТЕН).

- комбінація будь-яких з наступних симптомів: обширний висип, висока температура тіла, підвищення рівня ферментів печінки, аномалії крові (еозинофілія), збільшення лімфатичних вузлів та ураження інших органів тіла (реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами, яка також відома як синдром гіперчутливості до лікарського засобу);

- Реакція Яриша-Герксгеймера, яка викликає гарячку, озноб, головний біль, біль у м'язах та шкірний висип, який зазвичай зникає самостійно. Це відбувається незабаром після початку лікування цефтриаксоном при інфекціях зі спірохетами, таких як хвороба Лайма.

Інші можливі побічні реакції:

Дуже часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб):

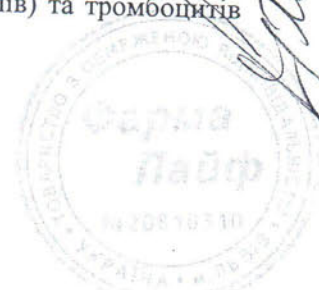
- аномальна кількість лейкоцитів (зменшення лейкоцитів і збільшення еозинофілів) та тромбоцитів (зменшення тромбоцитів).

- неоформлений стул або діарея;

- зміни показників аналізів крові на функції печінки;

- висип.

Часто (можуть вражати до 1 зі 100 осіб):



- грибкові інфекції (наприклад, молочниця);
- зменшення кількості лейкоцитів (гранулоцитопенія);
- зменшення кількості еритроцитів (анемія);
- проблеми зі згортанням крові. До ознак можуть належати синці і легкий біль, а також набряк суглобів;
- головний біль;
- запаморочення;
- нездужання або захворювання;
- свербіж;
- біль або печуче відчуття вздовж вени, в яку вводився **Тріаксон**. Біль у місці введення ін'єкції;
- висока температура (гарячка);
- аномальний показник функції нирок (підвищений рівень креатиніну в крові).

Не часто (можуть вражати до 1 з 1 000 осіб):

- запалення товстого кишечника (товстої кишки). До ознак належать діарея, зазвичай з кров'ю та слизом, біль у шлунку та гарячка;
- ускладнене дихання (bronхоспазм);
- горбкуватий висип (уртикарія), який може охопити велику частину вашого тіла, спричиняючи свербіж і набряк;
- кров або цукор у вашій сечі;
- набряк (накопичення рідини);
- тремтіння.

Невідомо (наявні дані не дозволяють визначити частоту появи)

- вторинна інфекція, яка може не відповідати на антибіотик, призначений раніше;
- форма анемії, при якій руйнуються еритроцити (гемолітична анемія);
- сильне зниження кількості лейкоцитів (агранулоцитоз);
- судоми;
- вертиго (відчуття обертання);
- запалення підшлункової залози (панкреатит). Ознаки включають сильний біль у шлунку, який поширюється на спину;
- запалення слизової оболонки рота (стоматит);
- запалення язика (глосит). Ознаки включають набряк, почервоніння та болочість язика;
- розлади жовчного міхура та/або печінки, які можуть спричинити біль, нудоту, блювання, жовтіння шкіри, свербіж, незвичайно темну сечу та кал глинистого кольору;
- неврологічний стан, який може виникнути у новонароджених з тяжкою жовтяницею (керніктерус);
- розлади нирок, спричинені відкладеннями цефтриаксону-кальцію. Може бути присутнім біль при проходженні води (сечі) або малий вихід сечі;
- хібнопозитивні результати в тесті Кумбса (тест на деякі проблеми з кров'ю);
- хібнопозитивний результат на галактоземію (аномальне наростання цукру галактози);
- **Тріаксон** може перешкоджати проведенню деяких видів аналізів на глюкозу в крові – будь ласка, зверніться до лікаря.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до вашого лікаря, фармацевта або медсестри. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не зазначених у цьому інформаційному листку. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через:

Підрозділ фармаконагляду та виробів медичного призначення
Відділ лікарських засобів – Міністерство охорони здоров'я ОАЕ

Гаряча лінія: 80011111

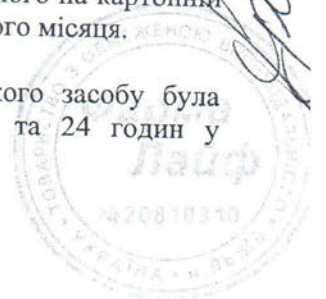
Email: pv@moh.gov.ae

Поштова скринька: 1853, Дубаї, ОАЕ

Повідомляючи про побічні реакції, ви можете надати додаткову інформацію щодо безпечності цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Тріаксон/Triaxone

- Зберігайте цей лікарський засіб подалі від дітей.
- Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення строку придатності, вказаного на картонній упаковці та на флаконі. Дата завершення строку придатності – останній день вказаного місяця.
- Зберігати за температури нижче 30 °С. У захищеному від світла та тепла місці.
- Хімічна та фізична стабільність під час використання відновленого лікарського засобу була продемонстрована протягом щонайменше 6 годин при кімнатній температурі та 24 годин у холодильнику (при температурі 2–8 °С)



45
M

- З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід використовувати негайно. Якщо не використовується негайно, час та умови зберігання до використання є відповідальністю користувача та не повинні тривати довше часу, зазначеного вище, для забезпечення хімічної та фізичної стабільності під час використання.

- Не застосовуйте **Тріаксон**, якщо ви помітили будь-які видимі ознаки псування.

- Не викидайте жодні ліки у каналізацію. Запитайте у вашого фармацевта, як правильно утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Інша інформація

Що містить **Тріаксон**?

Діючою речовиною є цефтриаксон. Кожен 1 флакон містить стерильний порошок цефтриаксону натрію, еквівалентний 250 мг, 500 мг або 1 г цефтриаксону.

Які доступні упаковки **Тріаксону**

Стерильний порошок **Тріаксону** для ін'єкцій доступний у наступних формах випуску (не всі форми випуску доступні в усіх країнах):

Упаковка з 1 флаконом:

Тріаксон 250 мг в/м: упаковка, що містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником – 2 мл лідокаїну гідрохлориду 1%.

Тріаксон 250 мг в/в: упаковка з 1 флаконом та 1 ампулою з розчинником – стерильна вода для ін'єкцій об'ємом 5 мл.

Тріаксон 500 мг в/м: упаковка, що містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником – 2 мл лідокаїну гідрохлориду 1%.

Тріаксон 500 мг в/в: упаковка з 1 флаконом та 1 ампулою з розчинником – стерильна вода для ін'єкцій об'ємом 5 мл.

Тріаксон 1 г в/м: упаковка, що містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником – 3,5 мл лідокаїну гідрохлориду 1%.

Тріаксон 1 г в/в: упаковка з 1 флаконом та 1 ампулою з розчинником – стерильна вода для ін'єкцій об'ємом 10 мл.

Картонна коробка по 10 флаконів:

Тріаксон, флакони 250 мг, 500 мг та 1 г в/м або в/в: картонна коробка по 10 флаконів.

ОРАТКІТ:

«ОРАТКІТ» містить 1 флакон **Тріаксону**, 1 ампулу з розчинником, 1 шприц та 1 додаткову голку, а саме:

Тріаксон 250 мг в/м: упаковка, що містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником – 2 мл лідокаїну гідрохлориду 1%.

Тріаксон 250 мг в/в: упаковка з 1 флаконом та 1 ампулою з розчинником – стерильна вода для ін'єкцій об'ємом 5 мл.

Тріаксон 500 мг в/м: упаковка, що містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником – 2 мл лідокаїну гідрохлориду 1%.

Тріаксон 500 мг в/в: упаковка з 1 флаконом та 1 ампулою з розчинником – стерильна вода для ін'єкцій об'ємом 5 мл.

Тріаксон 1 г в/м: упаковка, що містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником – 3,5 мл лідокаїну гідрохлориду 1%.

Тріаксон 1 г в/в: упаковка з 1 флаконом та 1 ампулою з розчинником – стерильна вода для ін'єкцій об'ємом 10 мл

Наступна інформація призначена лише для медичних працівників:

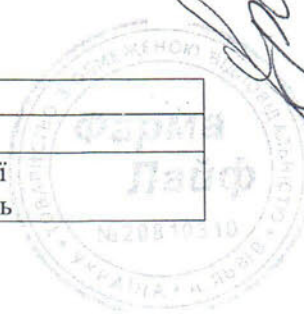
Дозування

Доза лікарського засобу залежить від тяжкості, чутливості, локалізації і типу інфекції, а також від віку і функції печінки та нирок пацієнта.

Нижче наведено рекомендовані дози залежно від показань. В особливо тяжких випадках слід застосовувати найвищу дозу із рекомендованого діапазону.

Дорослі та діти віком від 12 років (≥ 50 кг)

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання
1–2 г	1 раз на добу	Позагоспітальна пневмонія
		Гострі ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень



2 г	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції
		Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)
2–4 г	1 раз на добу	Госпітальна пневмонія
		Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин
		Інфекції кісток і суглобів
		Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця і є підозра на бактеріальну інфекцію
		Бактеріальний ендокардит
		Бактеріальний менінгіт

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.
 ** У разі застосування доз, що перевищують 2 г на добу, може бути доцільним введення препарату двічі на добу (з 12-годинним інтервалом).

Показання у дорослих і дітей віком від 12 років (≥ 50 кг), що потребують особливих схем дозування

Гострий середній отит

Може бути застосована одноразова внутрішньом'язова доза 1–2 г **Триаксону**.

Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан пацієнта тяжкий або попередня терапія була неефективною, препарат може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 1–2 г на добу протягом 3 днів.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання

2 г одноразово перед операцією.

Гонорея

Разова доза 500 мг внутрішньом'язово.

Сифіліс

Рекомендована доза 500 мг – 1 г 1 раз на добу зі збільшенням дози до 2 г 1 раз на добу при нейросифілісі протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Дисемінований бореліоз Лайма (ранній [II стадія] і пізній [III стадія])

По 2 г 1 раз на добу протягом 14–21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Діти

Новонароджені, немовлята та діти віком від 15 днів до 12 років (< 50 кг)

Дітям з масою тіла від 50 кг слід застосувати звичайні дози для дорослих.

Доза цефтриаксону*	Частота введення**	Показання
50–80 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції
		Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)
50–100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Позагоспітальна пневмонія
		Госпітальна пневмонія
		Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин
80–100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Інфекції кісток і суглобів
		Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця і є підозра на бактеріальну інфекцію
100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз на добу	Бактеріальний менінгіт
		Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону.
 ** У разі застосування доз, що перевищують 2 г на добу, може бути доцільним введення препарату двічі на добу (з 12-годинним інтервалом).



Показання у новонароджених, немовлят та дітей віком від 15 днів до 12 років (< 50 кг), що потребують особливих схем дозування:

Гострий середній отит

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом'язова ін'єкція цефтриаксону у дозі 50 мг/кг. Деякі дані свідчать, що у випадку, коли стан дитини тяжкий або попередня терапія була неефективною, цефтриаксон може бути ефективним при внутрішньом'язовому введенні в дозі 50 мг/кг на добу протягом 3 днів.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання

50–80 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

Рекомендована доза 75–100 мг/кг (максимально 4 г) 1 раз на добу протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на дуже обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Дисемінований бореліоз Лайма (ранній [II стадія] і пізній [III стадія])

50–80 мг/кг 1 раз на добу протягом 14–21 дня. Рекомендована тривалість лікування варіює, слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Новонароджені віком 0–14 днів

Цефтриаксон протипоказаний для застосування недоношеним новонародженим віком до 41 тижня з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + календарний вік).

Доза цефтриаксону*	Частота введення	Показання
20–50 мг/кг	1 раз на добу	Внутрішньочеревні інфекції
		Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин
		Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)
		Позагоспітальна пневмонія
		Госпітальна пневмонія
		Інфекції кісток і суглобів
50 мг/кг	1 раз на добу	Ведення пацієнтів із нейтропенією, у яких розвинулася пропасниця і є підозра на бактеріальну інфекцію
		Бактеріальний менінгіт Бактеріальний ендокардит

* При документально підтвердженій бактеріємії слід розглянути застосування найвищої дози із рекомендованого діапазону. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 50 мг/кг.

Показання у новонароджених віком 0–14 днів, що потребують особливих схем дозування:

Гострий середній отит

Для початкового лікування гострого середнього отиту може бути застосована одноразова внутрішньом'язова ін'єкція Триаксону у дозі 50 мг/кг.

Передопераційна профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання

20–50 мг/кг одноразово перед операцією.

Сифіліс

Рекомендована доза 50 мг/кг 1 раз на добу протягом 10–14 днів. Рекомендації щодо дозування при сифілісі, включаючи нейросифіліс, базуються на дуже обмежених даних. Слід також враховувати національні або місцеві рекомендації.

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Враховуючи загальні рекомендації щодо антибіотикотерапії, застосування цефтриаксону слід продовжувати протягом 48–72 годин після зникнення симптомів пропасниці або підтвердження досягнення ерадикації бактеріальної інфекції.

Пацієнти літнього віку

За умови задовільної функції нирок і печінки корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Нааявні дані свідчать про відсутність необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю у випадку, якщо функція нирок не порушена.

Немає даних досліджень щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (див. Розділ 5.2).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Handwritten signature and official stamp of the Ministry of Health of Ukraine.

48
44

Немає необхідності знижувати дозу цефтриаксону для пацієнтів з порушеною нирковою функцією в тому випадку, якщо функція печінки не порушена. Лише в разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну <10 мл/хв) добова доза цефтриаксону не має перевищувати 2 г.

Якщо пацієнт знаходиться на діалізі, немає потреби у додатковому введенні лікарського засобу після діалізу. Цефтриаксон не видаляється з організму шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки і нирок

При одночасному тяжкому порушенні функцій нирок і печінки рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

Спосіб введення

Внутрішньом'язове введення

Тріаксон можна вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Внутрішньом'язову ін'єкцію слід робити у центр відносно великого м'яза. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну ділянку. Оскільки лідокаїн застосовується як розчинник, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

Внутрішньовенне введення

Тріаксон можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом не менше 30 хвилин (переважний метод введення) або внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин. Внутрішньовенне струйне введення слід виконувати протягом не менше 5 хвилин, переважно у великі вени. Внутрішньовенні дози, які становлять 50 мг/кг або більше, новонародженим і дітям віком до 12 років необхідно вводити шляхом інфузії. З метою зменшення потенційного ризику білірубінової енцефалопатії внутрішньовенні дози новонародженим слід вводити у вигляді інфузії протягом не менше 60 хвилин. Внутрішньом'язове введення слід розглядати при неможливості або меншій доцільності для пацієнта внутрішньовенного шляху. Дози, що становлять більше 2 г, необхідно вводити внутрішньовенно.

Цефтриаксон протипоказаний новонародженим (≤ 28 днів), якщо вони мають показання (або очікується, що матимуть показання) до застосування кальцієвмісних розчинів для внутрішньовенного введення, у тому числі безперервних кальцієвмісних інфузій, таких як парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком випадіння осаду цефтриаксону з кальцієм.

Розчинники, що містять кальцій (наприклад розчин Рінгера або розчин Гартмана), не слід використовувати для розчинення вмісту флаконів з цефтриаксоном або додаткового розведення уже розчиненого вмісту флакона для внутрішньовенного введення у зв'язку з можливістю утворення осаду. Преципітат кальцієвої солі цефтриаксону може також утворитися, якщо цефтриаксон змішується з кальцієвмісними розчинами в одній внутрішньовенній системі. Таким чином, цефтриаксон і кальцієвмісні розчини не слід змішувати або вводити одночасно.

Для передопераційної профілактики інфекцій в ділянці хірургічного втручання цефтриаксон необхідно вводити за 30–90 хвилин до операції.

Інструкції з використання

Відновлені розчини зберігають фізичну та хімічну стабільність протягом щонайменше 6 годин за кімнатної температури та 24 годин в холодильнику (при температурі 2–8 °C). Однак, як правило, розчини слід використовувати відразу після приготування.

Тріаксон не слід змішувати в одному шприці з будь-яким лікарським засобом, окрім 1% розчину лідокаїну гідрохлориду (лише для внутрішньом'язової ін'єкції).

• Внутрішньом'язова ін'єкція

Для внутрішньом'язової ін'єкції **Тріаксон** 250 мг або 500 мг розчинити у 2 мл, а **Тріаксон** 1 г розчинити у 3,5 мл 1% розчину лідокаїну та вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Дози, що перевищують 1 г, слід розділити та вводити у більш ніж одну ділянку.

Розчини лідокаїну ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

• Внутрішньовенна ін'єкція

Для внутрішньовенної ін'єкції **Тріаксон** 250 мг або 500 мг розчиняють у 5 мл, а **Тріаксон** 1 г у 10 мл стерильної води для ін'єкцій, потім вводять внутрішньовенною ін'єкцією протягом 5 хвилин безпосередньо у вену або через систему для внутрішньовенної інфузії.

• Внутрішньовенна інфузія

2 г **Тріаксону** розчиняють у 40 мл стерильної води для ін'єкцій або в одному з наступних безкальцієвих розчинів:

- 0,9% розчин натрію хлориду



- 78
45
- 5% розчин декстрази
 - 10% розчин декстрази
 - 0,45% розчин натрію хлориду + 2,5% розчину декстрази
- Інфузію слід вводити протягом щонайменше 30 хвилин.

Несумісність

За даними літературних джерел, цефтриаксон не сумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом і аміноглікозидами.

Розчини, що містять цефтриаксон, не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів, за винятком зазначених в Інструкції для застосування. Зокрема, розчинники, що містять кальцій (наприклад, розчин Рінгера, розчин Гартмана) не слід використовувати для розчинення вмісту флаконів з цефтриаксоном або додаткового розведення уже розчиненого вмісту флакона для внутрішньовенного введення у зв'язку з можливістю утворення осаду. Цефтриаксон не можна змішувати або вводити одночасно з кальцієвмісними розчинами, включаючи загальне парентеральне харчування.

ЦЕ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Лікарський засіб – це продукт, що впливає на ваше здоров'я. Його застосування не за інструкцією є небезпечним для вас.

- Чітко дотримуйтесь вказівок вашого лікаря, способу застосування та інструкцій фармацевта.
- Лікар і фармацевт є експертами з лікарських засобів, їх переваг та ризиків.
- Не переривайте самостійно курс лікування, призначений вам.
- Не повторюйте призначення без консультації з вашим лікарем.
- Зберігайте всі лікарські засоби подалі від дітей.

Рада міністрів з охорони здоров'я Арабських країн
Союз фармацевтів Арабських країн

Потрібна інформація? Зателефонуйте за безкоштовним номером (971) 800 - 4994, ОАЕ



Виробник: Джульфар (Julphar)
Галф Фармасьютікал Індастріз (Gulf Pharmaceutical Industries)
Рас Аль Хайма, ОАЕ (Ras Al Khaimah, U.A.E.)

15/07/2021 р.



UA/19350/02/02
lip 28.04.2022 12
10

1.3.1 Summary of Product Characteristic (SPC)

SPC Triaxone 1g Sterile Powder for Solution for I.V. Injection

Table of Contents

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
3. PHARMACEUTICAL FORM
4. CLINICAL PARTICULARS
 - 4.1 Therapeutic indications
 - 4.2 Posology and method of administration
 - 4.3 Contraindications
 - 4.4 Special warnings and precautions for use
 - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
 - 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
 - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
 - 4.8 Undesirable effects
 - 4.9 Overdose
5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
 - 5.1 Pharmacodynamic properties
 - 5.2 Pharmacokinetic properties
 - 5.3 Preclinical safety data
6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS
 - 6.1 List of excipients
 - 6.2 Incompatibilities
 - 6.3 Shelf life
 - 6.4 Special precautions for storage
 - 6.5 Nature and contents of container
 - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER
8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION
10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Triaxone 1g Sterile Powder for Solution for I.V. Injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Vial contains:

<u>Item No.</u>	<u>Material Name</u>	<u>Scale (g/ Vial)</u>
1.	<u>Active Ingredient:</u> Ceftriaxone	1.000
	Use: Sterile Ceftriaxone Sodium *	1.414

Each ampoule solvent contains:
10mL of Sterile Water for Injection

* Quantity of Sterile Ceftriaxone sodium is calculated on the basis of assay 795µg of Ceftriaxone (C₁₈H₁₈N₈O₇S₃) per mg (anhydrous basis) and 11.0% of water compensation. Quantity may vary depending on the assay of material.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Sterile Powder for Solution for I.V. Injection

Description: White to yellowish white crystalline powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Triaxone is indicated for the treatment of the following infections in adults and children including term neonates (from birth):

- Bacterial Meningitis
- Community acquired pneumonia
- Hospital acquired pneumonia
- Acute otitis media
- Intra-abdominal infections
- Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
- Infections of bones and joints
- Complicated skin and soft tissue infections
- Gonorrhoea
- Syphilis
- Bacterial endocarditis

Triaxone may be used:

- For treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in adults
- For treatment of disseminated Lyme borreliosis (early (stage II) and late (stage III)) in adults and children including neonates from 15 days of age.
- For Pre-operative prophylaxis of surgical site infections
- In the management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection
- In the treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above

Triaxone should be co-administered with other antibacterial agents whenever the possible range of causative bacteria would not fall within its spectrum (see section 4.4).

Consideration should be given to official guidelines on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dose depends on the severity, susceptibility, site and type of infection and on the age and hepato-renal function of the patient.

The doses recommended in the tables below are the generally recommended doses in these indications. In particularly severe cases, doses at the higher end of the recommended range should be considered.

Adults and children over 12 years of age (≥ 50 kg)

Ceftriaxone Dosage*	Treatment frequency**	Indications
1-2 g	Once daily	Community acquired pneumonia
		Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
		Intra-abdominal infections
		Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
2 g	Once daily	Hospital acquired pneumonia
		Complicated skin and soft tissue infections
		Infections of bones and joints
2-4 g	Once daily	Management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection
		Bacterial endocarditis
		Bacterial meningitis

* In documented bacteraemia, the higher end of the recommended dose range should be considered.

** Twice daily (12 hourly) administration may be considered where doses greater than 2g daily are administered.

Indications for adults and children over 12 years of age (≥ 50 kg) that require specific dosage schedules:

- **Acute otitis media**

A single intramuscular dose of ceftriaxone 1-2 g can be given.

Limited data suggest that in cases where the patient is severely ill or previous therapy has failed, ceftriaxone may be effective when given as an intramuscular dose of 1-2 g daily for 3 days.

- **Pre-operative prophylaxis of surgical site infections**

2g as a single pre-operative dose.

- **Gonorrhoea**

500 mg as a single intramuscular dose.

- **Syphilis**

The generally recommended doses are 500 mg-1 g once daily increased to 2 g once daily for neurosyphilis for 10-14 days. The dose recommendations in syphilis, including neurosyphilis, are based on limited data. National or local guidance should be taken into consideration.

- **Disseminated Lyme borreliosis (early [Stage II] and late [Stage III])**

2g once daily for 14-21 days. The recommended treatment durations vary and national or local guidelines should be taken into consideration.

Paediatric population**Neonates, infants and children 15 days to 12 years of age (< 50 kg)**

For children with bodyweight of 50 kg or more, the usual adult dosage should be given.

Ceftriaxone dosage*	Treatment frequency**	Indications
50-80 mg/kg	Once daily	Intra-abdominal infections
		Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
		Community acquired pneumonia
		Hospital acquired pneumonia
50-100 mg/kg (Max 4 g)	Once daily	Complicated skin and soft tissue infections
		Infections of bones and joints
		Management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection
80-100 mg/kg (max 4 g)	Once daily	Bacterial meningitis
100 mg/kg (max 4 g)	Once daily	Bacterial endocarditis

* In documented bacteraemia, the higher end of the recommended dose range should be considered.

** Twice daily (12 hourly) administration may be considered where doses greater than 2g daily are administered.

Indications for neonates, infants and children 15 days to 12 years (< 50 kg) that require specific dosage schedules:

- **Acute otitis media**

For initial treatment of acute otitis media, a single intramuscular dose of ceftriaxone 50mg/kg can be given. Limited data suggest that in cases where the child is severely ill or initial therapy has failed, ceftriaxone may be effective when given as an intramuscular dose of 50 mg/kg daily for 3 days.

- **Pre-operative prophylaxis of surgical site infections**

50-80 mg/kg as a single pre-operative dose.

- **Syphilis**

The generally recommended doses are 75-100 mg/kg (max 4 g) once daily for 10-14 days. The dose recommendations in syphilis, including neurosyphilis, are based on very limited data. National or local guidance should be taken into consideration.

- **Disseminated Lyme borreliosis (early [Stage II] and late [Stage III])**

50-80 mg/kg once daily for 14-21 days. The recommended treatment durations vary and national or local guidelines should be taken into consideration.

Neonates 0-14 days

Ceftriaxone is contraindicated in premature neonates up to a postmenstrual age of 41 weeks (gestational age + chronological age).

Ceftriaxone dosage*	Treatment frequency	Indications
20-50 mg/kg	Once daily	Intra-abdominal infections
		Complicated skin and soft tissue infections
		Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
		Community acquired pneumonia
		Hospital acquired pneumonia

Ceftriaxone (as Ceftriaxone Sodium)

		Infections of bones and joints
		Management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection
50 mg/kg	Once daily	Bacterial meningitis
		Bacterial endocarditis

* In documented bacteraemia, the higher end of the recommended dose range should be considered.

A maximum daily dose of 50 mg/kg should not be exceeded.

Indications for neonates 0-14 days that require specific dosage schedules:

- **Acute otitis media**

For initial treatment of acute otitis media, a single intramuscular dose of ceftriaxone 50mg/kg can be given.

- **Pre-operative prophylaxis of surgical site infections**

20-50 mg/kg as a single pre-operative dose.

- **Syphilis**

The generally recommended dose is 50 mg/kg once daily for 10-14 days. The dose recommendations in syphilis, including neurosyphilis, are based on very limited data. National or local guidance should be taken into consideration.

Duration of therapy

The duration of therapy varies according to the course of the disease. As with antibiotic therapy in general, administration of ceftriaxone should be continued for 48 - 72 hours after the patient has become afebrile or evidence of bacterial eradication has been achieved.

Older people

The dosages recommended for adults require no modification in older people provided that renal and hepatic function is satisfactory.

Patients with hepatic impairment

Available data do not indicate the need for dose adjustment in mild or moderate liver function impairment provided renal function is not impaired.

There are no study data in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Patients with renal impairment

In patients with impaired renal function, there is no need to reduce the dosage of ceftriaxone provided hepatic function is not impaired. Only in cases of preterminal renal failure (creatinine clearance < 10 ml/min) should the ceftriaxone dosage not exceed 2 g daily.

In patients undergoing dialysis no additional supplementary dosing is required following the dialysis. Ceftriaxone is not removed by peritoneal- or haemodialysis. Close clinical monitoring for safety and efficacy is advised.

Patients with severe hepatic and renal impairment

In patients with both severe renal and hepatic dysfunction, close clinical monitoring for safety and efficacy is advised.

Method of administration

Intravenous administration

Triaxone can be administered by intravenous infusion over at least 30 minutes (preferred route) Intravenous doses of 50 mg/kg or more in infants and children up to 12 years of age should be given by infusion. In neonates, intravenous doses should be given over 60 minutes to reduce the potential risk of bilirubin encephalopathy (see section 4.3 and 4.4). For doses greater than 2 g intravenous administration should be used.

Ceftriaxone is contraindicated in neonates (≤ 28 days) if they require (or are expected to require) treatment with calcium-containing intravenous solutions, including continuous

calcium-containing infusions such as parenteral nutrition, because of the risk of precipitation of ceftriaxone-calcium (see section 4.3).

Diluents containing calcium, (e.g. Ringer's solution or Hartmann's solution), should not be used to reconstitute ceftriaxone vials or to further dilute a reconstituted vial for intravenous administration because a precipitate can form. Precipitation of ceftriaxone-calcium can also occur when ceftriaxone is mixed with calcium-containing solutions in the same intravenous administration line. Therefore, ceftriaxone and calcium-containing solutions must not be mixed or administered simultaneously (see sections 4.3, 4.4 and 6.2).

For pre-operative prophylaxis of surgical site infections, ceftriaxone should be administered 30-90 minutes prior to surgery.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to ceftriaxone, to any other cephalosporin or to any of the excipients listed in section 6.1.
 - History of severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction) to any other type of beta-lactam antibacterial agent (penicillins, monobactams and carbapenems).
 - Ceftriaxone is contraindicated in:
 - Premature neonates up to a postmenstrual age of 41 weeks (gestational age + chronological age)*
 - Full-term neonates (up to 28 days of age):
 - with hyperbilirubinaemia, jaundice, or who are hypoalbuminaemic or acidotic because these are conditions in which bilirubin binding is likely to be impaired*
 - if they require (or are expected to require) intravenous calcium treatment, or calcium-containing infusions due to the risk of precipitation of a ceftriaxone-calcium salt (see sections 4.4, 4.8 and 6.2).
- * In vitro studies have shown that ceftriaxone can displace bilirubin from its serum albumin binding sites leading to a possible risk of bilirubin encephalopathy in these patients.
- Contraindications to lidocaine must be excluded before intramuscular injection of ceftriaxone when lidocaine solution is used as a solvent (see section 4.4). See information in the Summary of Product Characteristics of lidocaine, especially contraindications.
 - Ceftriaxone solutions containing lidocaine should never be administered intravenously.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions

As with all beta-lactam antibacterial agents, serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions have been reported (see section 4.8). In case of severe hypersensitivity reactions, treatment with ceftriaxone must be discontinued immediately and adequate emergency measures must be initiated. Before beginning treatment, it should be established whether the patient has a history of severe hypersensitivity reactions to ceftriaxone, to other cephalosporins or to any other type of beta-lactam agent. Caution should be used if ceftriaxone is given to patients with a history of non-severe hypersensitivity to other beta-lactam agents.

Severe cutaneous adverse reactions (Stevens Johnson syndrome or Lyell's syndrome/toxic epidermal necrolysis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) which can be life-threatening or fatal have been reported in association of ceftriaxone treatment; however, the frequency of these events is not known (see section 4.8).

Interaction with calcium containing products

Cases of fatal reactions with calcium-ceftriaxone precipitates in lungs and kidneys in premature and full-term neonates aged less than 1 month have been described. At least one of them had received ceftriaxone and calcium at different times and through different intravenous lines. In the available scientific data, there are no reports of confirmed intravascular precipitations in patients, other than neonates, treated with ceftriaxone and calcium-containing solutions or any other calcium-containing products. *In vitro* studies demonstrated that neonates have an increased risk of precipitation of ceftriaxone-calcium compared to other age groups.

In patients of any age ceftriaxone must not be mixed or administered simultaneously with any calcium-containing intravenous solutions, even via different infusion lines or at different infusion sites. However, in patients older than 28 days of age ceftriaxone and calcium-containing solutions may be administered sequentially one after another if infusion lines at different sites are used or if the infusion lines are replaced or thoroughly flushed between infusions with physiological salt-solution to avoid precipitation.

In patients requiring continuous infusion with calcium-containing total parenteral nutrition (TPN) solutions, healthcare professionals may wish to consider the use of alternative antibacterial treatments which do not carry a similar risk of precipitation. If the use of ceftriaxone is considered necessary in patients requiring continuous nutrition, TPN solutions and ceftriaxone can be administered simultaneously, albeit via different infusion lines at different sites. Alternatively, infusion of TPN solution could be stopped for the period of ceftriaxone infusion and the infusion lines flushed between solutions (see sections 4.3, 4.8, 5.2 and 6.2).

Paediatric population

Safety and effectiveness of Ceftriaxone in neonates, infants and children have been established for the dosages described under Posology and Method of Administration (see section 4.2). Studies have shown that ceftriaxone, like some other cephalosporins, can displace bilirubin from serum albumin.

Ceftriaxone is contraindicated in premature and full-term neonates at risk of developing bilirubin encephalopathy (see section 4.3).

Immune mediated haemolytic anaemia

An immune mediated haemolytic anaemia has been observed in patients receiving cephalosporin class antibacterials including Ceftriaxone (see section 4.8). Severe cases of haemolytic anaemia, including fatalities, have been reported during Ceftriaxone treatment in both adults and children.

If a patient develops anaemia while on ceftriaxone, the diagnosis of a cephalosporin-associated anaemia should be considered and ceftriaxone discontinued until the aetiology is determined.

Long term treatment

During prolonged treatment complete blood count should be performed at regular intervals.

Colitis/Overgrowth of non-susceptible microorganisms

Antibacterial agent-associated colitis and pseudo-membranous colitis have been reported with nearly all antibacterial agents, including ceftriaxone, and may range in severity from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of ceftriaxone (see section 4.8). Discontinuation of therapy with ceftriaxone and the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Superinfections with non-susceptible micro-organisms may occur as with other antibacterial agents.

Severe renal and hepatic insufficiency

In severe renal and hepatic insufficiency, close clinical monitoring for safety and efficacy is advised (see section 4.2).

Interference with serological testing

Interference with Coombs tests may occur, as Ceftriaxone may lead to false-positive test results. Ceftriaxone can also lead to false-positive test results for galactosaemia (see section 4.8).

Non-enzymatic methods for the glucose determination in urine may give false-positive results. Urine glucose determination during therapy with Ceftriaxone should be done enzymatically (see section 4.8).

The presence of ceftriaxone may falsely lower estimated blood glucose values obtained with some blood glucose monitoring systems. Please refer to instructions for use for each system. Alternative testing methods should be used if necessary.

Sodium

Triaxone contains sodium. This should be taken into consideration in patients on a controlled sodium diet.

Antibacterial spectrum

Ceftriaxone has a limited spectrum of antibacterial activity and may not be suitable for use as a single agent for the treatment of some types of infections unless the pathogen has already been confirmed (see section 4.2). In polymicrobial infections, where suspected pathogens include organisms resistant to ceftriaxone, administration of an additional antibiotic should be considered.

Use of lidocaine

In case a lidocaine solution is used as a solvent, ceftriaxone solutions must only be used for intramuscular injection. The lidocaine solution should never be administered intravenously.

Biliary lithiasis

When shadows are observed on sonograms, consideration should be given to the possibility of precipitates of calcium ceftriaxone. Shadows, which have been mistaken for gallstones, have been detected on sonograms of the gallbladder and have been observed more frequently at ceftriaxone doses of 1 g per day and above. Caution should be particularly considered in the paediatric population. Such precipitates disappear after discontinuation of ceftriaxone therapy. Rarely precipitates of calcium ceftriaxone have been associated with symptoms. In symptomatic cases, conservative nonsurgical management is recommended and discontinuation of ceftriaxone treatment should be considered by the physician based on specific benefit risk assessment (see section 4.8).

Biliary stasis

Cases of pancreatitis, possibly of biliary obstruction aetiology, have been reported in patients treated with Ceftriaxone (see section 4.8). Most patients presented with risk factors for biliary stasis and biliary sludge e.g. preceding major therapy, severe illness and total parenteral nutrition. A trigger or cofactor of Ceftriaxone-related biliary precipitation cannot be ruled out.

Renal lithiasis

Cases of renal lithiasis have been reported, which is reversible upon discontinuation of ceftriaxone (see section 4.8). In symptomatic cases, sonography should be performed. Use in patients with history of renal lithiasis or with hypercalciuria should be considered by the physician based on specific benefit risk assessment.

Jarisch-Herxheimer reaction (JHR)

Some patients with spirochete infections may experience a Jarisch-Herxheimer reaction (JHR) shortly after ceftriaxone treatment is started. JHR is usually a self-limiting condition or can be managed by symptomatic treatment. The antibiotic treatment should not be discontinued if such reaction occurs.

Encephalopathy

Encephalopathy has been reported with the use of ceftriaxone (see section 4.8), particularly in elderly patients with severe renal impairment (see section 4.2) or central nervous system disorders. If ceftriaxone-associated encephalopathy is suspected (e.g.

decreased level of consciousness, altered mental state, myoclonus, convulsions), discontinuation of ceftriaxone should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Calcium-containing diluents, such as Ringer's solution or Hartmann's solution, should not be used to reconstitute ceftriaxone vials or to further dilute a reconstituted vial for intravenous administration because a precipitate can form. Precipitation of ceftriaxone-calcium can also occur when ceftriaxone is mixed with calcium-containing solutions in the same intravenous administration line. Ceftriaxone must not be administered simultaneously with calcium-containing intravenous solutions, including continuous calcium-containing infusions such as parenteral nutrition via a Y-site. However, in patients other than neonates, ceftriaxone and calcium-containing solutions may be administered sequentially of one another if the infusion lines are thoroughly flushed between infusions with a compatible fluid. *In vitro* studies using adult and neonatal plasma from umbilical cord blood demonstrated that neonates have an increased risk of precipitation of ceftriaxone-calcium (see sections 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 and 6.2).

Concomitant use with oral anticoagulants may increase the anti-vitamin K effect and the risk of bleeding. It is recommended that the International Normalised Ratio (INR) is monitored frequently and the posology of the anti-vitamin K drug adjusted accordingly, both during and after treatment with ceftriaxone (see section 4.8).

There is conflicting evidence regarding a potential increase in renal toxicity of aminoglycosides when used with cephalosporins. The recommended monitoring of aminoglycoside levels (and renal function) in clinical practice should be closely adhered to in such cases.

In an *in-vitro* study antagonistic effects have been observed with the combination of chloramphenicol and ceftriaxone. The clinical relevance of this finding is unknown.

There have been no reports of an interaction between ceftriaxone and oral calcium-containing products or interaction between intramuscular ceftriaxone and calcium-containing products (intravenous or oral).

In patients treated with ceftriaxone, the Coombs' test may lead to false-positive test results.

Ceftriaxone, like other antibiotics, may result in false-positive tests for galactosaemia.

Likewise, non-enzymatic methods for glucose determination in urine may yield false-positive results. For this reason, glucose level determination in urine during therapy with ceftriaxone should be carried out enzymatically.

No impairment of renal function has been observed after concurrent administration of large doses of ceftriaxone and potent diuretics (e.g. furosemide).

Simultaneous administration of probenecid does not reduce the elimination of ceftriaxone.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Ceftriaxone crosses the placental barrier. There are limited amounts of data from the use of ceftriaxone in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/foetal, perinatal and postnatal development (see section 5.3). Ceftriaxone should only be administered during pregnancy and in particular in the first trimester of pregnancy if the benefit outweighs the risk.

Breastfeeding

Ceftriaxone is excreted into human milk in low concentrations but at therapeutic doses of ceftriaxone no effects on the breastfed infants are anticipated. However, a risk of diarrhoea and fungal infection of the mucous membranes cannot be excluded. The possibility of sensitisation should be taken into account. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from ceftriaxone therapy,

taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Reproductive studies have shown no evidence of adverse effects on male or female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

During treatment with ceftriaxone, undesirable effects may occur (e.g. dizziness), which may influence the ability to drive and use machines (see section 4.8). Patients should be cautious when driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse reactions for ceftriaxone are eosinophilia, leucopenia, thrombocytopenia, diarrhoea, rash, and hepatic enzymes increased.

Data to determine the frequency of ceftriaxone ADRs was derived from clinical trials.

The following convention has been used for the classification of frequency:

- Very common ($\geq 1/10$)
- Common ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Uncommon ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)
- Not known (cannot be estimated from the available data)

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Not Known ^a
Infections and infestations		Genital fungal infection	Pseudomembranous colitis ^b	Superinfection ^b
Blood and lymphatic system disorders	Eosinophilia Leucopenia Thrombocytopenia	Granulocytopenia Anaemia Coagulopathy		Haemolytic anaemia ^b Agranulocytosis
Immune system disorders				Anaphylactic shock Anaphylactic reaction Anaphylactoid reaction Hypersensitivity ^b Jarisch-Herxheimer reaction ^b
Nervous system disorders		Headache Dizziness	Encephalopathy	Convulsion
Ear and labyrinth disorders				Vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal			Bronchospasm	

Ceftriaxone (as Ceftriaxone Sodium)

disorders				
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea ^b Loose stools	Nausea Vomiting		Pancreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Hepatobiliary disorders	Hepatic enzyme increased			Gall bladder precipitation ^b Kernicterus Hepatitis ^c Hepatitis cholestatic ^{b,c}
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Pruritus	Urticaria	Stevens Johnson Syndrome ^b Toxic epidermal necrolysis ^b Erythema multiforme Acute generalised exanthematous pustulosis Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ^b
Renal and urinary disorders			Haematuria Glycosuria	Oliguria Renal precipitation (reversible)
General disorders and administration site conditions		Phlebitis Injection site pain Pyrexia	Oedema Chills	
Investigations		Blood creatinine increased		Coombs test false positive ^b Galactosaemia test false positive ^b Non enzymatic methods for glucose determination false positive ^b

^a Based on post-marketing reports. Since these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency which is therefore categorised as not known.

^b See section 4.4.

^c Usually reversible upon discontinuation of ceftriaxone.

Description of selected adverse reactions**Infections and infestations**

Reports of diarrhoea following the use of ceftriaxone may be associated with *Clostridium difficile*. Appropriate fluid and electrolyte management should be instituted (see section 4.4).

Ceftriaxone-calcium salt precipitation

Rarely, severe, and in some cases, fatal, adverse reactions have been reported in pre-term and full-term neonates (aged < 28 days) who had been treated with intravenous ceftriaxone and calcium. Precipitations of ceftriaxone-calcium salt have been observed in lung and kidneys post-mortem. The high risk of precipitation in neonates is a result of their low blood volume and the longer half-life of ceftriaxone compared with adults (see sections 4.3, 4.4, and 5.2).

Cases of ceftriaxone precipitation in the urinary tract have been reported, mostly in children treated with high doses (e.g. ≥ 80 mg/kg/day or total doses exceeding 10 grams) and who have other risk factors (e.g. dehydration, confinement to bed). This event may be asymptomatic or symptomatic, and may lead to ureteric obstruction and postrenal acute renal failure, but is usually reversible upon discontinuation of ceftriaxone (see section 4.4).

Precipitation of ceftriaxone calcium salt in the gallbladder has been observed, primarily in patients treated with doses higher than the recommended standard dose. In children, prospective studies have shown a variable incidence of precipitation with intravenous application - above 30 % in some studies. The incidence appears to be lower with slow infusion (20 - 30 minutes). This effect is usually asymptomatic, but the precipitations have been accompanied by clinical symptoms such as pain, nausea and vomiting in rare cases. Symptomatic treatment is recommended in these cases. Precipitation is usually reversible upon discontinuation of ceftriaxone (see section 4.4).

Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via:**Pharmacovigilance and Medical Device Section**

Drug Department - U.A.E M.O.H

Hotline: 80011111

Email: pv@mohap.gov.ae

P.O. Box: 1853 Dubai U.A.E.

4.9 Overdose

In overdose, the symptoms of nausea, vomiting and diarrhoea can occur. Ceftriaxone concentrations cannot be reduced by haemodialysis or peritoneal dialysis. There is no specific antidote. Treatment of overdose should be symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmaco-therapeutic group: Antibacterials for systemic use, Third-generation cephalosporins,

ATC code: J01DD04.

Mode of action

Ceftriaxone inhibits bacterial cell wall synthesis following attachment to penicillin binding proteins (PBPs). This results in the interruption of cell wall (peptidoglycan) biosynthesis, which leads to bacterial cell lysis and death.

Resistance

Bacterial resistance to ceftriaxone may be due to one or more of the following mechanisms:

Ceftriaxone (as Ceftriaxone Sodium)

- hydrolysis by beta-lactamases, including extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), carbapenemases and Amp C enzymes that may be induced or stably derepressed in certain aerobic Gram-negative bacterial species.
- reduced affinity of penicillin-binding proteins for ceftriaxone.
- outer membrane impermeability in Gram-negative organisms.
- bacterial efflux pumps.

Susceptibility testing breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are as follows:

Pathogen	Dilution Test (MIC, mg/L)	
	Susceptible	Resistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Groups A, B, C and G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 ^c	> 2
Viridans group <i>Streptococci</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12 ^c	> 0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	> 0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12 ^c	> 0.12
Non-species related	≤ 1 ^d	> 2

a. Susceptibility inferred from cefoxitin susceptibility.

b. Susceptibility inferred from penicillin susceptibility.

c. Isolates with a ceftriaxone MIC above the susceptible breakpoint are rare and, if found, should be re-tested and, if confirmed, should be sent to a reference laboratory.

d. Breakpoints apply to a daily intravenous dose of 1 g x 1 and a high dose of at least 2 g x 1.

Clinical efficacy against specific pathogens

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of ceftriaxone in at least some types of infections is questionable.

Commonly susceptible speciesGram-positive aerobes

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)^f

Staphylococci coagulase-negative (methicillin-susceptible)^f

Streptococcus pyogenes (Group A)

Streptococcus agalactiae (Group B)

Streptococcus pneumoniae

Viridans Group *Streptococci*

Gram-negative aerobes

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea

Neisseria meningitidis

Ceftriaxone (as Ceftriaxone Sodium)

Proteus mirabilis
Providencia spp
Treponema pallidum

Species for which acquired resistance may be a problem

Gram-positive aerobes
Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺
Gram-negative aerobes
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Anaerobes
Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Inherently resistant organisms

Gram-positive aerobes
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Gram-negative aerobes
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobes
Clostridium difficile
Others:
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ All methicillin-resistant staphylococci are resistant to ceftriaxone.

⁺ Resistance rates >50% in at least one region

[%] ESBL producing strains are always resistant

5.2 Pharmacokinetic properties**Absorption****Intravenous administration**

After intravenous bolus administration of ceftriaxone 500mg and 1g, mean peak plasma ceftriaxone levels are approximately 120 and 200 mg/l respectively. After intravenous infusion of ceftriaxone 500mg, 1g and 2g, the plasma ceftriaxone levels are approximately 80, 150 and 250 mg/l respectively.

Distribution

Ceftriaxone (as Ceftriaxone Sodium)

The volume of distribution of ceftriaxone is 7 – 12 l. Concentrations well above the minimal inhibitory concentrations of most relevant pathogens are detectable in tissue including lung, heart, biliary tract/liver, tonsil, middle ear and nasal mucosa, bone, and in cerebrospinal, pleural, prostatic and synovial fluids. An 8 - 15 % increase in mean peak plasma concentration (C_{max}) is seen on repeated administration; steady state is reached in most cases within 48 - 72 hours depending on the route of administration.

Penetration into particular tissues

Ceftriaxone penetrates the meninges. Penetration is greatest when the meninges are inflamed. Mean peak ceftriaxone concentrations in CSF in patients with bacterial meningitis are reported to be up to 25 % of plasma levels compared to 2 % of plasma levels in patients with uninfamed meninges. Peak ceftriaxone concentrations in CSF are reached approximately 4-6 hours after intravenous injection. Ceftriaxone crosses the placental barrier and is excreted in the breast milk at low concentrations (see section 4.6).

Protein binding

Ceftriaxone is reversibly bound to albumin. Plasma protein binding is about 95 % at plasma concentrations below 100 mg/l. Binding is saturable and the bound portion decreases with rising concentration (up to 85 % at a plasma concentration of 300 mg/l).

Biotransformation

Ceftriaxone is not metabolised systemically; but is converted to inactive metabolites by the gut flora.

Elimination

Plasma clearance of total ceftriaxone (bound and unbound) is 10 - 22 ml/min. Renal clearance is 5 - 12 ml/min. 50 - 60 % of ceftriaxone is excreted unchanged in the urine, primarily by glomerular filtration, while 40 - 50 % is excreted unchanged in the bile. The elimination half-life of total ceftriaxone in adults is about 8 hours.

Patients with renal or hepatic impairment

In patients with renal or hepatic dysfunction, the pharmacokinetics of ceftriaxone are only minimally altered with the half-life slightly increased (less than two fold), even in patients with severely impaired renal function.

The relatively modest increase in half-life in renal impairment is explained by a compensatory increase in non-renal clearance, resulting from a decrease in protein binding and corresponding increase in non-renal clearance of total ceftriaxone.

In patients with hepatic impairment, the elimination half-life of ceftriaxone is not increased, due to a compensatory increase in renal clearance. This is also due to an increase in plasma free fraction of ceftriaxone contributing to the observed paradoxical increase in total drug clearance, with an increase in volume of distribution paralleling that of total clearance.

Older people

In older people aged over 75 years the average elimination half-life is usually two to three times that of young adults.

Paediatric population

The half-life of ceftriaxone is prolonged in neonates. From birth to 14 days of age, the levels of free ceftriaxone may be further increased by factors such as reduced glomerular filtration and altered protein binding. During childhood, the half-life is lower than in neonates or adults.

The plasma clearance and volume of distribution of total ceftriaxone are greater in neonates, infants and children than in adults.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of ceftriaxone are non-linear and all basic pharmacokinetic parameters, except the elimination half-life, are dose dependent if based on total drug concentrations, increasing less than proportionally with dose. Non-linearity is due to saturation of plasma protein binding and is therefore observed for total plasma ceftriaxone but not for free (unbound) ceftriaxone.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

Ceftriaxone (as Ceftriaxone Sodium)

As with other beta-lactams, the pharmacokinetic-pharmacodynamic index demonstrating the best correlation with *in vivo* efficacy is the percentage of the dosing interval that the unbound concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC) of ceftriaxone for individual target species (i.e. %T > MIC).

5.3 Preclinical safety data

There is evidence from animal studies that high doses of ceftriaxone calcium salt led to formation of concrements and precipitates in the gallbladder of dogs and monkeys, which proved to be reversible. Animal studies produced no evidence of toxicity to reproduction and genotoxicity. Carcinogenicity studies on ceftriaxone were not conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of excipients**

None

6.2 Incompatibilities

Based on literature reports, ceftriaxone is not compatible with amsacrine, vancomycin, fluconazole and aminoglycosides.

Solutions containing ceftriaxone should not be mixed with or added to other agents except those mentioned in section 6.6. In particular diluents containing calcium, (e.g. Ringer's solution, Hartmann's solution) should not be used to reconstitute ceftriaxone vials or bottles or to further dilute a reconstituted vial or bottle for intravenous administration because a precipitate can form. Ceftriaxone must not be mixed or administered simultaneously with calcium containing solutions including total parenteral nutrition (see section 4.2, 4.3, 4.4 and 4.8).

If treatment with a combination of another antibiotic with ceftriaxone is intended, administration should not occur in the same syringe or in the same infusion solution.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

36 months from the date of manufacturing.

Chemical and physical in-use stability of the reconstituted product has been demonstrated for at least 6 hours at room temperature and 24 hours under refrigeration (2-8°C).

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would not be longer than the times stated above for the chemical and physical in-use stability.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Protect from light and heat.

6.5 Nature and contents of container

USP Type I, clear glass vial sealed with rubber closure and flip-off aluminium seal with a printed label, one vial and one solvent ampoule (10mL) packed in a printed box along with a leaflet.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use

Reconstituted solutions retain their physical and chemical stability for at least 6 hours at room temperature and 24 hours under refrigeration (2-8°C). As a general rule, however, the solutions should be used immediately after preparation.

Triaxone 1g powder for solution for injection**For IV injection:**

1g **Triaxone** is dissolved in 10mL of water for injections. The injection should be administered over 5 minutes, directly into the vein or via the tubing of an intravenous infusion.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gulf Pharmaceutical Industries - Julphar

Digdaga, Airport Street.

Ras Al Khaimah - United Arab Emirates.

P.O. Box 997

Tel. No.: (9717) 2 461 461

Fax No.: (9717) 2 462 462

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

3279-4208-6

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

06. July. 1999

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

15. July. 2021

