МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015049/01- 180917
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азаран

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Азаран

Международное непатентованное наименование: цефтриаксон

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав

Один флакон содержит:

Действующее вещество: цефтриаксона натрия трисесквигидрат – 1192,9 мг, в пересчете на цефтриаксон - 1000 мг.

Описание:

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин

Код АТХ: J01DD04.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями. Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примечание. Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (прочие)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae***, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (прочие), *Providencia rettgeri**, *Providencia spp.* (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens**, *Serratia spp.* (прочие)*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования β-лактамаз, кодируемых хромосомами.

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных β-лактамаз.

Примечание. Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины I и II поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования ß-лактамаз.

Примечание. Многие штаммы ß-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*.

Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику подобную той, которую рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов

(ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

	Чувствительны	Умеренно чувствительны	Устойчивы
Метод разведений			
Подавляющая концентрация, мг/л	= 8	16-32	= 64
Метод дисков (диск с 30 мкг цефтриаксона)			
Диаметр зоны задержки роста, мм	= 21	20-14	= 13

Для определения следует брать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые обнаруживают устойчивость при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов.

Вместо стандартов ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut fur Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы и возрастают менее чем пропорционально её увеличению.

Всасывание

Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площадь под кривой "концентрация в плазме - время" после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100%.

После внутримышечной инъекции значения средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равняется 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон прекрасно проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 ч

его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95% при значениях концентрации цефтриаксона в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации, так как связывание насыщаемо и составляет около 85% при значениях концентрации 300 мг/л.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через мозговые оболочки, в наибольшей степени при их воспалении. Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигает 25% от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом и только 2% от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается через 4-6 часов после его внутривенного введения. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко.

Метаболизм

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры.

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, а 40-50% – в неизмененном виде кишечником. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

У новорожденных детей период полувыведения цефтриаксона увеличен по сравнению с другими возрастными группами. В первые 14 дней жизни концентрация свободного цефтриаксона в плазме крови может быть дополнительно повышена благодаря низкой клубочковой фильтрации и особенностям связывания препарата с белками плазмы крови.

У пациентов детского возраста период полувыведения меньше, чем у новорожденных и взрослых.

Значения плазменного клиренса и объема распределения общего цефтриаксона выше у новорожденных, грудных детей и детей младше 12 лет по сравнению с таковыми у взрослых.

Нарушения функции почек или печени

У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Незначительное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения степени связывания с белками плазмы крови и соответствующего увеличения непочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения не увеличивается. У таких пациентов происходит компенсаторное повышение почечного клиренса. Причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата на фоне увеличения объема распределения.

Пациенты старше 75 лет

У пациентов старше 75 лет период полувыведения в среднем в два или три раза больше, чем у взрослых пациентов.

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями: сепсис; менингит; диссеминированная болезнь Лайма (II и III стадии заболевания); инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта); инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции; инфекции у больных с ослабленным иммунитетом; инфекции почек и мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей, особенно пневмония, и инфекции ЛОР-органов; инфекции половых органов, включая гонорею.

Периоперационная профилактика инфекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность

Повышенная чувствительность к цефтриаксону; повышенная чувствительность к цефалоспоринам.

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Недоношенные дети

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Доношенные новорожденные (≤28-дневного возраста)

- Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).
- Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным.

Новорожденные (≤28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальций-содержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения, также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Лидокаин

Перед проведением внутримышечной инъекции цефтриаксона с использованием лидокаина необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

С осторожностью

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Внутривенно, внутримышечно

Взрослые и дети старше 12 лет ≥ 50 кг: по 1-2 г один раз в сутки (каждые 24 часа). В тяжёлых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Азаран следует продолжать больным еще в течение минимум 48-72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Обычно курс лечения составляет 4-14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное введение.

Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней.

Введение

Общим правилом должно быть использование растворов сразу после приготовления.

Приготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в тёмном месте при комнатной температуре (25 °С) в течение 6 часов или в тёмном месте

при температуре 2-8 °С в течение 24 часов.

Для внутримышечной инъекции 1 г препарата Азаран растворяют в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодица). Не следует вводить более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Для внутривенной инъекции 1 г препарата Азаран растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций; вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора разводят 2 г препарата Азаран в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионов кальция: 0,9% раствор натрия хлорида, 0,45% раствор натрия хлорида + 2,5% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы, 10% раствор декстрозы, 6% раствор декстрана в 5% растворе декстрозы, 6-10% раствор гидроксиэтилкрахмала, вода для инъекций. Растворы препарата Азаран *нельзя* смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за возможной несовместимости.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Азаран для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Азаран и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Азаран одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Азаран и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии цефтриаксона для внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (для внутривенного или перорального применения).

Дозирование в особых случаях

Больные с нарушением функции печени

У больных с нарушением функции печени нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции почек.

Больные с нарушением функции почек

У больных с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Азаран не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе, поэтому введение пациенту дополнительной дозы препарата Азаран после окончания диализа не требуется.

При ***сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности*** следует тщательно наблюдать за эффективностью и безопасностью применения препарата.

Больные пожилого и старческого возраста

Обычные дозы для взрослых без поправок на возраст при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Дети

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

При назначении препарата Азаран один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- новорожденные (до 14 дней): 20-50 мг/кг массы тела один раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела;
- новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): 20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки;
- детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых.

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксоиа (см. раздел «Противопоказания»).

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Менингит

При *бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста* лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации

возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Болезнь Лайма

50 мг/кг (высшая суточная доза – 2 г) взрослым и детям один раз в сутки в течение 14 дней.

Гонорея (вызванная пенициллиназообразующими и пенициллиназонеобразующими штаммами)

Однократное внутримышечное введение 250 мг препарата Азаран взрослым пациентам и детям старше 12 лет ≥50 кг.

Острый средний отит

При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г).

Взрослым рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 1-2 г. Согласно ограниченным данным, в тяжелых случаях или при неэффективности предыдущей терапии цефтриаксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1-2 г препарата однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное, но раздельное введение цефтриаксона и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными на фоне терапии цефтриаксоном в клинических исследованиях, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Частота нежелательных реакций классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000) и очень редко (<1/10000), включая единичные случаи.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – микозы половых органов; редко – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нечасто – гранулоцитопения, анемия, коагулопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль и головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, неоформленный стул; нечасто – тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; нечасто – зуд; редко – крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – гематурия, глюкозурия.

Обще расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – флебит, боль в месте введения, повышение температуры тела; редко – отеки, озноб.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – увеличение концентрации креатинина в крови.

Пострегистрационное наблюдение

Ниже описаны побочные явления, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся побочных явлений, а также их связи с применением цефтриаксона не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, стоматит, глоссит, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитоз, увеличение тромбопластинового и протромбинового времени, снижение протромбинового времени, гемолитическая анемия. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)).

Нарушения со стороны нервной системы: судороги.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Инфекционные и паразитарные заболевания: суперинфекции.

Известны также следующие нежелательные реакции: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, гипербилирубинемия, олигурия, вагинит, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, желтуха, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам исследования аутопсии у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Особые указания»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом, у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутримышечная инъекция *без применения лидокаина* болезненна.

Влияние на результаты лабораторных анализов

При лечении цефтриаксоном у больных могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными

методами, поэтому в ходе терапии цефтриаксоном глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

Цефтриаксон может вызывать недостоверное снижение показателей гликемии, полученных с помощью некоторых устройств мониторинга содержания глюкозы в крови. См. указания в руководстве по применению используемого устройства. При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота и диарея.

Лечение: при передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снижают концентрацию препарата. Специфического антидота нет. Для лечения случаев передозировки рекомендована симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении больших доз цефтриаксона и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоринами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови.

Употребление алкоголя после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспоринам.

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов цефтриаксона для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме

новорожденных, возможно последовательное введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция проведены два исследования *in vitro*: одно с использованием плазмы крови взрослого человека, другое – плазмы пуповинной крови новорожденного. Были проанализированы различные комбинации цефтриаксона с исходной концентрацией до 1 мМ (максимальная концентрация, которую достигает цефтриаксон *in vivo* при инфузионном введении 2 г препарата в течение не менее 30 мин) и кальция с исходной концентрацией до 12 мМ (48 мг/дл). Снижение концентрации цефтриаксона в плазме наблюдалось при использовании кальция в концентрации 6 мМ (24 мг/дл) и выше для плазмы взрослого человека и в концентрации 4 мМ (16 мг/дл) и выше для плазмы новорожденного, что свидетельствует о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии цефтриаксоном повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом.

Показан синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь ввиду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом необходимо установить, наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с

нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Содержание натрия

В 1 г препарата содержится 3,6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении цефтриаксоном возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии, и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Диарея, вызванная Clostridium difficile

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile (C. difficile)*, различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile.* В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками.

При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуется отмена текущей не направленной на *C.difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекции

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции.

Изменения протромбинового времени

У пациентов, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с недостаточностью витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии.

Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксои не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для инфузий на различных участках. Теоретически на основании расчета 5-ти периодов полувыведения цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для внутримышечного введения с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приема) отсутствуют. После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения терапии цефтриаксоном. В случае, если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы и риска.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, цефтриаксон не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Панкреатит

У больных, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся под влиянием цефтриаксона преципитатов в желчных путях.

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Препарат нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Длительное лечение

При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Серологические исследования

При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время терапии препаратом следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг.

По 1000 мг порошка во флакон из бесцветного стекла, укупоренный комбинированной крышкой из резины, металла и пластика с контролем первого вскрытия. 1, 10 или 50 флаконов с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

СиЭсПиСи ОУИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД, Китай

№ 88, Янцзы Роад, Зона высоких технологий Шицзячжуан

Упаковщик

Хемофарм А.Д., Сербия

г. Вршац, Бульвар Освобождения, д. 2

или

Хемомонт д.о.о., Черногория

г. Подгорица, ул. 8 марта, д.55а

Владелец регистрационного удостоверения/выпускающий контроль качества

Хемофарм А.Д., Сербия

26300 г. Вршац, Београдский путь бб, Сербия

Тел.: 13/803100, факс: 13/803424

Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88

Факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм» О.Э. Петрушина