МИНЗДРАВ РОССИИ
П N008670-130415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лендацин®

порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 250 мг и 1 г

П N008670

Лек д.д., Словения

Изменение № 1

130415

Срок введения изменений с «__»_____ 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства *Фармакодинамика* Цефтриаксон представляет собой антибиотик группы цефалоспоринов третьего поколения для парентерального введения. Обладает бактерицидным действием в отношении многих грамотрицательных и грамположительных бактерий. Цефтриаксон устойчив к действию β-лактамаз. Он активен также в отношении штаммов, устойчивых к действию других цефалоспоринов. Высокой чувствительностью к	**Фармакологические свойства** *Фармакодинамика* Цефтриаксон - цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Отличается устойчивостью к действию большинства β-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Активен в отношении следующих

цефтриаксону обладают следующие штаммы: *Грамположительные аэробы*: *Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae**, *Staphylococcus aureus**, *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes**, *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis.* *Грамотрицательные аэробы*: *Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter anitratus**, *Borellia burgdorferi, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii*, Escherichia coli*, Salmonella spp., Shigella spp., Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella oxytoca, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae**, *Neisseria meningitidis**, *Pasteurella multocida, Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris, Providencia spp., Serratia marcescens.* *Анаэробы*: *Bacteroides fragilis.** Цефтриаксон не активен в отношении *Acinetobacter baumannii, P. aeruginosa, Clostridium difficile, Listeria monocytogenes, Enterococcus*	микроорганизмов: Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-отрицательные), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), *Streptococcus spp.* (β-гемолитические, группы ни А, ни В), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp. группы viridans.* *Примечание:* метициллин-устойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы. Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter iwoffii, 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*),

spp. и метициллинустойчивых стафилококков. Микоплазмы, микобактерии и хламидии устойчивы к действию цефалоспоринов. **некоторые изоляты устойчивы к цефтриаксону вследствие образования цефалоспориназ и β-лактамаз.* <u>Фармакокинетика</u> *Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.* Цефтриаксон хорошо всасывается при внутримышечном введении и достигает высоких концентраций в сыворотке крови. Биодоступность препарата составляет 100 %. *Распределение* Цефтриаксон быстро проникает в ткани и жидкости организма и характеризуется высоким объемом распределения по многим тканям и жидкостям организма, при этом бактерицидные концентрации	*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, 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 spp.* (в том числе *Yersinia enterocolitica*). * Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования β-лактамаз, кодируемых хромосомами. ** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда

сохраняются не менее 24 ч. При менингите у детей, в том числе новорожденных, цефтриаксон проникает в спинномозговую жидкость при воспалении менингеальных оболочек, при этом его концентрация в спинномозговой жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови. У взрослых пациентов через 2 – 24 ч после введения однократной дозы 50 мг/кг концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для наиболее распространенных возбудителей менингита. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах попадает в грудное молоко. *Связывание с белками* Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с увеличением концентрации, например, с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л.	плазмидоопосредованных 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 *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону. <u>Анаэробы:</u> *Bacteroides spp.* (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile), Fusobacterium spp.* (в том числе *Fusobacterium nucleatum*), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.* * некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз. *Примечание.* Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности *Bacteroides fragilis)* устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile.*

Метаболизм Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры. *Выведение* 60 % введенного цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, остальное количество (40 %) – с желчью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев варьирует от 6 до 9 ч, у новорожденных в первые 8 дней жизни и пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) $T_{1/2}$ в 2 – 3 раза больше. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается до 14 ч. Из-за длительного $T_{1/2}$ концентрация цефтриаксона спустя 24 ч после введения выше, чем МПК для большинства микроорганизмов, вызывающих различные инфекции. В связи с этим препарат можно вводить один раз в сутки. У новорожденных детей почками выводится около 70 % препарата.	*Фармакокинетика* Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы. Цефтриаксон хорошо всасывается при внутримышечном введении и достигает высоких концентраций в сыворотке крови. Биодоступность препарата составляет 100 %. После внутривенного болюсного введения цефтриаксона в дозе 500 мг и 1 г средняя максимальная концентрация цефтриаксона в плазме крови (C_{max}) составляет приблизительно 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутримышечного введения C_{max} цефтриаксона в плазме крови приблизительно вдвое меньше, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы. C_{max} после однократного внутримышечного введения цефтриаксона в дозе 1 г составляет около 81 мг/л и достигается через 2-3 ч после

Гемодиализ не эффективен.	введения. Площади под кривой концентрация-время (AUC) после внутримышечного и внутривенного введения одинаковы. *Распределение* Объем распределения составляет 7-12 л. Цефтриаксон быстро проникает в ткани и жидкости организма (в том числе в легкие, сердце, желчные пути/печень, миндалины, среднее ухо, слизистую оболочку носа, кости, спинномозговую, плевральную, синовиальную жидкости, секрет предстательной железы). При повторном введении наблюдается увеличение C_{max} на 8-15%; равновесное состояние в большинстве случаев достигается в течение 48-72 ч в зависимости от способа введения. Цефтриаксон проникает в оболочки головного мозга, при воспалении оболочек проникновение повышается. C_{max} цефтриаксона в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с бактериальным менингитом зарегистрирована на

	уровне до 25 % от концентрации в плазме крови в сравнении с 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными оболочками головного мозга. C_{max} цефтриаксона в СМЖ достигается приблизительно через 4-6 ч после внутривенной инъекции. При менингите у детей, в том числе новорожденных, цефтриаксон проникает в СМЖ при воспалении менингеальных оболочек, при этом его концентрация в спинномозговой жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах попадает в грудное молоко. *Связывание с белками* Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с увеличением концентрации, например, с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л. *Метаболизм* Цефтриаксон не подвергается

	системному метаболизму, превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры. *Выведение* Общий плазменный клиренс составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс - 5-12 мл/мин. 50-60 % введенного цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, остальное количество (40-50 %) - с желчью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составляет около 8 ч, *у новорожденных* в первые 14 дней жизни и *пациентов пожилого возраста* (старше 75 лет) $T_{1/2}$ в 2-3 раза больше. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается до 14 ч. Из-за длительного $T_{1/2}$ концентрация цефтриаксона спустя 24 ч после введения выше, чем минимальная подавляющая концентрация (МПК) для большинства микроорганизмов, вызывающих различные инфекции. В связи с этим препарат можно вводить один раз в сутки.

	У новорожденных детей почками выводится около 70 % препарата. Гемодиализ не эффективен. У пациентов с *нарушением функции почек или печени* фармакокинетические показатели цефтриаксона изменяются незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение $T_{1/2}$ (менее чем в два раза).
Противопоказания • гиперчувствительность к цефалоспоринам, пенициллинам или другим *β*-лактамным антибиотикам; • недоношенные новорожденные, не достигшие «предполагаемого» возраста 41 недели (с учетом срока внутриутробного развития и возраста); • гипербилирубинемия или желтуха у доношенных новорожденных; • доношенные новорожденные, которым показано внутривенное введение кальцийсодержащих растворов; • ацидоз, гипоальбуминемия у	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к цефтриаксону, другим цефалоспоринам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам; • недоношенные новорожденные, не достигшие «предполагаемого» возраста 41 недели (с учетом срока внутриутробного развития и возраста); • гипербилирубинемия или желтуха у доношенных новорожденных; • доношенные новорожденные, которым показано внутривенное введение кальцийсодержащих растворов из-за риска осаждения

доношенных новорожденных. *С осторожностью* При сочетанной почечно-печеночной недостаточности, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни и желудочно-кишечных заболеваниях в анамнезе, язвенном колите, энтерите или колите, связанном с применением антибактериальных лекарственных препаратов. **Применение в период беременности и грудного вскармливания** Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения препарата в период беременности не изучалась, поэтому Лендацин® следует назначать в период беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Цефтриаксон в небольших	комплекса цефтриаксон-соль кальция; • ацидоз, гипоальбуминемия у доношенных новорожденных; • период грудного вскармливания. **С осторожностью** При сочетанной почечно-печеночной недостаточности, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни и заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, язвенном колите, энтерите или колите, связанном с применением антибактериальных лекарственных препаратов, при беременности. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения препарата при беременности не изучалась, поэтому Лендацин® следует применять при беременности, особенно в первом триместре, только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Цефтриаксон в небольших

количествах выделяется в грудное молоко. При необходимости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.	количествах выделяется в грудное молоко. У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, возможно развитие сенсибилизации, диареи, кандидоза слизистых оболочек полости рта. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: *редко:* грибковая инфекция половых органов. *Со стороны органов кроветворения и*	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* грибковая инфекция половых органов. *Нарушения со стороны иммунной системы:* жар или озноб,

лимфатической системы: *часто:* лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения; *нечасто*: тромбоцитоз, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени; *редко*: лейкоцитоз, лифмоцитоз, моноцитоз; *очень редко:* нарушения со стороны свертывающей системы крови; *частота неизвестна*: агранулоцитоз (< 500 клеток/мкл, в большинстве случаев наблюдается через 10 дней после начала лечения или при суммарной дозе 20 г и более). *Со стороны иммунной системы*: *редко*: анафилактические и анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм), озноб, жар. *Со стороны нервной системы:* *редко:* головная боль, головокружение (вертиго). *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* *часто:* диарея, тошнота, рвота, метеоризм, стоматит, глоссит;	анафилактические или анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: сыпь, зуд, аллергический дерматит, крапивница, отеки, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, вертиго, судороги. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, диспепсия, вздутие живота, стоматит, панкреатит, глоссит, псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холелитиаз, желтуха, «сладж-феномен» желчного пузыря. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия (в том числе гемолитическая), лейкопения, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз,

нечасто: нарушение вкуса; *редко*: диспепсия; *очень редко:* псевдомембранозный колит, желудочно-кишечные кровотечения. *Со стороны печени и желчевыводящих путей*: *редко:* обратимая преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре/обратимый холелитиаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, желтуха; *очень редко:* панкреатит. *Со стороны кожных покровов*: *часто*: аллергический дерматит, зуд, крапивница, отеки, экзантема; *частота неизвестна:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема. *Со стороны мочевыделительной системы*: *редко*: гематурия, олигурия, глюкозурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, наличие осадка в моче, нефролитиаз.	нейтропения, тромбоцитоз, гранулоцитопения, эозинофилия, базофилия, тромбоцитопения, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени, агранулоцитоз. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, наличие осадка в моче, гематурия, глюкозурия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* олигурия, вагинит, нефролитиаз. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* при в/в введении - флебит, болезненность, уплотнение по ходу вены; при в/м введении – болезненность, ощущение тепла, стянутости или уплотнение в месте введения. *Прочие:* повышенное потоотделение, «приливы» крови, аллергический

Реакции в месте введения: *редко:* флебит; *частота неизвестна*: боль в месте введения. *Прочие*: *редко:* ложноположительные результаты пробы Кумбса, ложноположительный результат пробы на галактоземию, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, судороги, сывороточная болезнь, вагинит, образование преципитатов в легких, при в/в введении – болезненность, уплотнение по ходу вены, при в/м введении – ощущение тепла, стянутости или уплотнения в месте введения.	пневмонит, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, образование преципитатов в легких.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Растворы цефтриаксона нельзя смешивать с растворами, содержащими *другие антимикробные препараты*. Растворители, содержащие соли кальция (*раствор Рингера или Гартмана*), нельзя использовать для	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Растворы цефтриаксона нельзя смешивать с растворами, содержащими *другие антимикробные препараты*. Растворители, содержащие соли кальция (*раствор Рингера или Гартмана*), нельзя использовать для

приготовления растворов цефтриаксона для внутривенного введения и последующего разведения, по причине образования осадка соли цефтриаксона кальция. При одновременном назначении *цефалоспоринов* уровень в плазме крови и токсичность последних могут повышаться. Фармацевтически несовместим с *амсакрином*, *ванкомицином*, *флуконазолом* и *аминогликозидами*. *Пробенецид* не влияет на выведение препарата, не усиливает токсическое воздействие *аминогликозидов* на почки, не нарушает функцию почек при совместном назначении с *диуретиками* (например, фуросемидом). Употребление *алкоголя* после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит *N*-метилтиотетразольной группы, которая может вызвать непереносимость этанола и кровоточивость. *Бактериостатические антибиотики*	приготовления растворов цефтриаксона для внутривенного введения и последующего разведения, по причине образования осадка соли цефтриаксона кальция. Не сообщалось о взаимодействии между цефтриаксоном и *кальцийсодержащими препаратами для приема внутрь* или цефтриаксоном для внутримышечного применения и *внутривенными или пероральными кальцийсодержащими препаратами.* Фармацевтически несовместим с *амсакрином*, *ванкомицином*, *флуконазолом* и *аминогликозидами*. *Пробенецид* не влияет на выведение препарата. При одновременном применении цефтриаксона в больших дозах и *«петлевых» диуретиков* (например, фуросемида) нарушения функции почек не наблюдалось. Одновременное применение с *антикоагулянтами непрямого действия* может повышать действие антивитамина К и увеличивать риск кровотечения. Рекомендуется контроль международного

снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. Антагонизм с *хлорамфениколом in vitro.* Цефтриаксон снижает эффективность *пероральных контрацептивов*, поэтому рекомендуется использование дополнительных негормональных контрацептивных средств в период приема препарата и в течение 1 месяца после окончания приема препарата. *Влияние на результаты лабораторных анализов*: в редких случаях у пациентов, получающих препарат Лендацин®, наблюдаются ложноположительные результаты пробы Кумбса, ложноположительные пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены при обнаружении глюкозы в моче, поэтому в период приема препарата Лендацин® необходимо применять только ферментный метод.	нормализованного отношения (МНО) и подбор дозы антикоагулянтов непрямого действия во время и после лечения цефтриаксоном. При одновременном применении цефтриаксона с *аминогликозидами* рекомендуется мониторировать концентрацию аминогликозидов и функцию почек. Указаний на то, что цефтриаксон увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. 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 в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa.* Употребление *алкоголя* после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит *N*-метилтиотетразольной группы, которая может вызвать

	непереносимость этанола и кровоточивость. *Бактериостатические антибиотики* снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. Антагонизм с *хлорамфениколом in vitro*. Цефтриаксон снижает эффективность *пероральных контрацептивов*, поэтому рекомендуется использование дополнительных негормональных контрацептивных средств в период приема препарата и в течение 1 месяца после окончания приема препарата.
Особые указания Как и при применении других цефалоспоринов, нельзя исключить возможность развития анафилактических реакций. Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, существует опасность развития суперинфекции, вызванной устойчивыми микроорганизмами. Развитие псевдомембранозного колита, вызванного *C. Difficile,* было зарегистрировано при использовании практически всех антибактериальных	**Особые указания** Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе. В случае возникновения аллергических реакций терапию препаратом необходимо прекратить и назначить соответствующее лечение. Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении

препаратов, что связано с нарушением нормальной микрофлоры кишечника, что, в свою очередь, приводит к избыточному росту *C. difficile*. В случае подозрения или подтверждения диагноза CDAД (диарея, вызванная *Clostridium difficile*) при использовании цефтриаксона необходимо отменить цефтриаксон и все антибиотики, не являющиеся препаратами выбора для терапии данного заболевания. После применения препарата Лендацин® при ультразвуковом исследовании желчного пузыря были выявлены тени, которые ошибочно принимали за камни. Это преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, исчезающие после отмены препарата. Если эти изменения сопровождаются такими симптомами, как боль, тошнота, рвота, рекомендуется симптоматическая терапия. Решение об отмене препарата остается на усмотрение врача. При развитии псевдомембранозного колита противопоказано назначение препаратов, тормозящих	препаратом возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. В случае возникновения анемии терапию препаратом необходимо прекратить. При применении препарата зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит), различной степени тяжести: от легкой до колита со смертельным исходом. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение (показано возмещение потери жидкости, электролитов, белка, проведение антибиотикотерапии в отношении *Clostridium difficile*, хирургическое лечение). При развитии псевдомембранозного колита

перистальтику кишечника. У пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи панкреатита, возможно, вследствие обструкции желчных путей (у большинства пациентов имеются в анамнезе застой желчных путей, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль, образовавшихся под влиянием препарата Лендацин®, преципитатов в желчных путях в развитии панкреатита. Лендацин® нельзя смешивать или назначать одновременно с растворами или препаратами, содержащими соли кальция, даже если используются разные инфузионные установки. Содержащие соли кальция препараты нельзя назначать в течение 48 ч после последнего введения препарата Лендацин®. При длительном применении необходим регулярный контроль формулы крови. Необходимо учитывать противопоказания к *лидокаину* при	противопоказано назначения препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, может развиться суперинфекция. При применении препарата описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени и назначение витамина К (10 мг/нед) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии. В редких случаях при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря отмечаются затемнения (преципитаты кальциевой соли цефтриаксона), которые исчезают после прекращения лечения. При развитии симптомов или признаков, указывающих на возможное заболевание желчного пузыря, или при наличии УЗИ-признаков «сладж-феномена» рекомендуется прекратить введение

его совместном введении с препаратом Лендацин® (при использовании лидокаина в качестве растворителя раствор может вводиться только внутримышечно). **Внутримышечное введение препарата Лендацин® без лидокаина болезненно!** Для профилактики местных реакций следует чередовать инъекции в левую и правую мышцы. Пациентам с нарушением синтеза витамина К или дефицитом витамина К (например, при заболеваниях печени и недостаточном питании) может потребоваться контроль гематологических показателей и показателей свертываемости крови во время лечения. *Информация для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия*: 1 флакон препарата Лендацин® 2,0 г содержит 166,0 мг (7,2 мг-экв) натрия.	препарата. При применении препарата описаны редкие случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов имелись факторы риска застоя желчных путей (например, предшествующая терапия препаратом, тяжелые сопутствующие заболевания, полностью парентеральное питание); при этом нельзя исключить пусковую роль образования преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона. Подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. При сочетанной тяжелой почечной и печеночной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови. При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

	Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для в/в введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон 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 $T_{1/2}$ цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих препаратов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для в/м введения с кальцийсодержащими препаратами (в/в или для перорального приема)

	отсутствуют. Необходимо учитывать противопоказания к *лидокаину* при его совместном введении с препаратом Лендацин® (при использовании лидокаина в качестве растворителя раствор может вводиться только внутримышечно). **Внутримышечное введение препарата Лендацин® без лидокаина болезненно!** Влияние на результаты лабораторных анализов: при лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, ложноположительные пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом). *Информация для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия*: 1 флакон препарата Лендацин® 2,0 г содержит 166,0 мг (7,2 мг-экв) натрия.
Производитель Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения;	**Производитель** *Держатель РУ:* Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения;

Произведено 1. Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения; 2. Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, А-6250, Кундль, Австрия. Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»: 123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.	*Произведено:* 1. Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения; 2. Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, А-6250, Кундль, Австрия. ***Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:*** 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N008670- 130415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лендацин®

порошок для приготовления раствора для инфузий, 2 г

П N008670

Лек д.д., Словения

Изменение № 1

Срок введения изменений с «__»130415 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства *Фармакодинамика* Цефтриаксон представляет собой антибиотик группы цефалоспоринов третьего поколения для парентерального введения. Обладает бактерицидным действием в отношении многих грамотрицательных и грамположительных бактерий. Цефтриаксон устойчив к действию β-лактамаз. Он активен также в отношении штаммов, устойчивых к	**Фармакологические свойства** *Фармакодинамика* Цефтриаксон - цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Отличается устойчивостью к действию большинства β-лактамаз грамотрицательных и грамположительных

действию других цефалоспоринов. Высокой чувствительностью к цефтриаксону обладают следующие штаммы: *Грамположительные аэробы*: *Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae**, *Staphylococcus aureus**, *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes**, *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis.* *Грамотрицательные аэробы*: *Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter anitratus**, *Borellia burgdorferi, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii*, Escherichia coli*, Salmonella spp., Shigella spp., Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella oxytoca, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae**, *Neisseria meningitidis**, *Pasteurella multocida, Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris, Providencia spp., Serratia marcescens.* *Анаэробы: Bacteroides fragilis.**	микроорганизмов. Активен в отношении следующих микроорганизмов: Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-отрицательные), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), *Streptococcus spp.* (β-гемолитические, группы ни А, ни В), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp. группы viridans.* *Примечание:* метициллин-устойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы. Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter iwoffii, Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes*

Цефтриаксон не активен в отношении *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp.* и метициллинустойчивых стафилококков.

Микоплазмы, микобактерии и хламидии устойчивы к действию цефалоспоринов.

**некоторые изоляты устойчивы к цефтриаксону вследствие образования цефалоспориназ и β-лактамаз.*

Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

Распределение

Цефтриаксон быстро проникает в ткани и жидкости организма и характеризуется высоким объемом распределения по многим тканям и жидкостям организма, при этом

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*, *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 spp.* (в том числе *Yersinia enterocolitica*).

* Некоторые изоляты этих видов

бактерицидные концентрации сохраняются не менее 24 ч. При менингите у детей, в том числе новорожденных, цефтриаксон проникает в спинномозговую жидкость при воспалении менингеальных оболочек, при этом его концентрация в спинномозговой жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови. У взрослых пациентов через 2 – 24 ч после введения однократной дозы 50 мг/кг концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для наиболее распространенных возбудителей менингита. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах попадает в грудное молоко. *Связывание с белками* Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с увеличением концентрации,	устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования β-лактамаз, кодируемых хромосомами. ** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидоопосредованных 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 *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону. <u>Анаэробы:</u> *Bacteroides spp.* (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Fusobacterium spp.* (в том числе *Fusobacterium nucleatum*), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

например, с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л. *Метаболизм* Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры. *Выведение* 60 % введенного цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, остальное количество (40 %) – с желчью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев варьирует от 6 до 9 ч, у новорожденных в первые 8 дней жизни и пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) $T_{1/2}$ в 2 – 3 раза больше. У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается до 14 ч. Из-за длительного $T_{1/2}$ концентрация цефтриаксона спустя 24 ч после введения выше, чем МПК для большинства микроорганизмов, вызывающих различные инфекции. В	* некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз. *Примечание.* Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности *Bacteroides fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile.* *Фармакокинетика* Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы. Цефтриаксон хорошо всасывается при внутримышечном введении и достигает высоких концентраций в сыворотке крови. Биодоступность препарата составляет 100 %. После внутривенной инфузии цефтриаксона в дозе 2 г средняя максимальная концентрация цефтриаксона в плазме крови (C_{max}) составляет приблизительно 250 мг/л. *Распределение*

связи с длительным $T_{1/2}$ (около 8 ч) препарат можно вводить один раз в сутки. У новорожденных детей почками выводится около 70 % препарата. Гемодиализ неэффективен.	Объем распределения составляет 7-12 л. Цефтриаксон быстро проникает в ткани и жидкости организма (в том числе в легкие, сердце, желчные пути/печень, миндалины, среднее ухо, слизистую оболочку носа, кости, спинномозговую, плевральную, синовиальную жидкости, секрет предстательной железы). При повторном введении наблюдается увеличение C_{max} на 8-15 %; равновесное состояние в большинстве случаев достигается в течение 48-72 ч в зависимости от способа введения. Цефтриаксон проникает в оболочки головного мозга, при воспалении оболочек проникновение усиливается. C_{max} цефтриаксона в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с бактериальным менингитом зарегистрирована на уровне до 25 % от концентрации в плазме крови в сравнении с 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными

	оболочками головного мозга. C_{max} цефтриаксона в СМЖ достигается приблизительно через 4-6 ч после внутривенной инъекции. При менингите у детей, в том числе новорожденных, цефтриаксон проникает в СМЖ при воспалении менингеальных оболочек, при этом его концентрация в спинномозговой жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах попадает в грудное молоко. *Связывание с белками* Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с увеличением концентрации, например, с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л. *Метаболизм* Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, превращается в неактивные

	метаболиты под действием кишечной микрофлоры. *Выведение* Общий плазменный клиренс составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс - 5-12 мл/мин. 50-60 % введенного цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, остальное количество (40-50 %) - с желчью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составляет около 8 ч, *у новорожденных* в первые 14 дней жизни и *пациентов пожилого возраста* (старше 75 лет) $T_{1/2}$ в 2-3 раза больше. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается до 14 ч. Из-за длительного $T_{1/2}$ концентрация цефтриаксона спустя 24 ч после введения выше, чем минимальная подавляющая концентрация (МПК) для большинства микроорганизмов, вызывающих различные инфекции. В связи с этим препарат можно вводить один раз в сутки.

	У новорожденных детей почками выводится около 70 % препарата. Гемодиализ не эффективен. У пациентов с *нарушением функции почек или печени* фармакокинетические показатели цефтриаксона изменяются незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение $T_{1/2}$ (менее чем в два раза).
Противопоказания • гиперчувствительность к цефалоспоринам, пенициллинам или другим *β*-лактамным антибиотикам; • недоношенные новорожденные, не достигшие «предполагаемого» возраста 41 недели (с учетом срока внутриутробного развития и возраста); • гипербилирубинемия или желтуха у доношенных новорожденных; • доношенные новорожденные, которым показано внутривенное введение кальцийсодержащих растворов; • ацидоз, гипоальбуминемия у	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к цефтриаксону, другим цефалоспоринам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам; • недоношенные новорожденные, не достигшие «предполагаемого» возраста 41 недели (с учетом срока внутриутробного развития и возраста); • гипербилирубинемия или желтуха у доношенных новорожденных; • доношенные новорожденные, которым показано внутривенное введение кальцийсодержащих растворов из-за риска осаждения

доношенных новорожденных *С осторожностью* При сочетанной почечно-печеночной недостаточности, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни и желудочно-кишечных заболеваниях в анамнезе, язвенном колите, энтерите или колите, связанном с применением антибактериальных лекарственных препаратов. **Применение в период беременности и грудного вскармливания** Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения препарата в период беременности не изучалась, поэтому Лендацин® следует назначать в период беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный	комплекса цефтриаксон-соль кальция; • ацидоз, гипоальбуминемия у доношенных новорожденных; • период грудного вскармливания. **С осторожностью** При сочетанной почечно-печеночной недостаточности, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни и заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, язвенном колите, энтерите или колите, связанном с применением антибактериальных лекарственных препаратов, при беременности. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения препарата при беременности не изучалась, поэтому Лендацин® следует применять при беременности, особенно в первом триместре, только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для

риск для плода. Цефтриаксон в небольших количествах выделяется в грудное молоко. При необходимости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.	плода. Цефтриаксон в небольших количествах выделяется в грудное молоко. У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, возможно развитие сенсибилизации, диареи, кандидоза слизистых оболочек полости рта. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекционные и паразитарные*	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекционные и паразитарные*

заболевания: *редко:* грибковая инфекция половых органов. *Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*: *часто:* лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения; *нечасто*: тромбоцитоз, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени; *редко*: лейкоцитоз, лифмоцитоз, моноцитоз; *очень редко:* нарушения со стороны свертывающей системы крови; *частота неизвестна*: агранулоцитоз (< 500 клеток/мкл, в большинстве случаев наблюдается через 10 дней после начала лечения или при суммарной дозе 20 г и более). *Со стороны иммунной системы*: *редко*: анафилактические и анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм), озноб, жар. *Со стороны нервной системы:*	*заболевания:* грибковая инфекция половых органов. *Нарушения со стороны иммунной системы:* жар или озноб, анафилактические или анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: сыпь, зуд, аллергический дерматит, крапивница, отеки, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, вертиго, судороги. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, диспепсия, вздутие живота, стоматит, панкреатит, глоссит, псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холелитиаз, желтуха, «сладж-феномен» желчного

редко: головная боль, головокружение (вертиго). *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* *часто:* диарея, тошнота, рвота, метеоризм, стоматит, глоссит; нечасто: нарушение вкуса; *редко*: диспепсия; *очень редко:* псевдомембранозный колит, желудочно-кишечные кровотечения. *Со стороны печени и желчевыводящих путей*: *редко:* обратимая преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре/обратимый холелитиаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, желтуха; *очень редко:* панкреатит. *Со стороны кожных покровов*: *часто*: аллергический дерматит, зуд, крапивница, отеки, экзантема; *частота неизвестна:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический	пузыря. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия (в том числе гемолитическая), лейкопения, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, базофилия, гранулоцитопения, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени, агранулоцитоз. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, наличие осадка в моче, гематурия, глюкозурия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* олигурия, вагинит, нефролитиаз. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* при в/в введении -

эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема. *Со стороны мочевыделительной системы*: *редко*: гематурия, олигурия, глюкозурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, наличие осадка в моче, нефролитиаз. *Реакции в месте введения*: *редко:* флебит; *частота неизвестна*: боль в месте введения. *Прочие:* *редко:* ложноположительные результаты пробы Кумбса, ложноположительный результат пробы на галактоземию, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, судороги, сывороточная болезнь, вагинит, образование преципитатов в легких, при в/в введении – болезненность, уплотнение по ходу вены, при в/м введении – ощущение тепла, стянутости или уплотнения в месте	флебит, болезненность, уплотнение по ходу вены; при в/м введении – болезненность, ощущение тепла, стянутости или уплотнение в месте введения. *Прочие:* повышенное потоотделение, «приливы» крови, аллергический пневмонит, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, образование преципитатов в легких.

введения.	
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**
Растворы цефтриаксона нельзя смешивать с растворами, содержащими *другие антимикробные препараты*.	Растворы цефтриаксона нельзя смешивать с растворами, содержащими *другие антимикробные препараты*.
Растворители, содержащие соли кальция (*раствор Рингера или Гартмана*), нельзя использовать для приготовления растворов цефтриаксона для внутривенного введения и последующего разведения, по причине образования осадка соли цефтриаксона кальция.	Растворители, содержащие соли кальция (*раствор Рингера или Гартмана*), нельзя использовать для приготовления растворов цефтриаксона для внутривенного введения и последующего разведения, по причине образования осадка соли цефтриаксона кальция.
При одновременном назначении *цефалоспоринов* уровень в плазме крови и токсичность последних могут повышаться.	Не сообщалось о взаимодействии между цефтриаксоном и *кальцийсодержащими препаратами для приема внутрь* или цефтриаксоном для внутримышечного применения и *внутривенными или пероральными кальцийсодержащими препаратами.*
Фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.	Фармацевтически несовместим с *амсакрином*, *ванкомицином*, *флуконазолом* и *аминогликозидами.*
Пробенецид не влияет на выведение препарата, не усиливает токсическое воздействие *аминогликозидов* на почки, не нарушает функцию почек при совместном назначении с	*Пробенецид* не влияет на выведение

диуретиками (например, фуросемидом). Употребление *алкоголя* после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит *N*-метилтиотетразольной группы, которая может вызвать непереносимость этанола и кровоточивость. *Бактериостатические антибиотики* снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. Антагонизм с *хлорамфениколом in vitro.* Цефтриаксон снижает эффективность *пероральных контрацептивов*, поэтому рекомендуется использование дополнительных негормональных контрацептивных средств в период приема препарата и в течение 1 месяца после окончания приема препарата. *Влияние на результаты лабораторных анализов*: в редких случаях у пациентов, получающих	препарата. При одновременном применении цефтриаксона в больших дозах и *«петлевых» диуретиков* (например, фуросемида) нарушения функции почек не наблюдалось. Одновременное применение с *антикоагулянтами непрямого действия* может повышать действие антивитамина К и увеличивать риск кровотечения. Рекомендуется контроль международного нормализованного отношения (МНО) и подбор дозы антикоагулянтов непрямого действия во время и после лечения цефтриаксоном. При одновременном применении цефтриаксона с *аминогликозидами* рекомендуется мониторировать концентрацию аминогликозидов и функцию почек. Указаний на то, что цефтриаксон увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Показан синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий.

препарат Лендацин®, наблюдаются ложноположительные результаты пробы Кумбса, ложноположительные пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены при обнаружении глюкозы в моче, поэтому в период приема препарата Лендацин® необходимо применять только ферментный метод.	Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*. Употребление *алкоголя* после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит *N*-метилтиотетразольной группы, которая может вызвать непереносимость этанола и кровоточивость. *Бактериостатические антибиотики* снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. Антагонизм с *хлорамфениколом in vitro*. Цефтриаксон снижает эффективность *пероральных контрацептивов*, поэтому рекомендуется использование дополнительных негормональных контрацептивных средств в период приема препарата и

	в течение 1 месяца после окончания приема препарата.
Особые указания Как и при применении других цефалоспоринов, нельзя исключить возможность развития анафилактических реакций. Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, существует опасность развития суперинфекции, вызванной устойчивыми микроорганизмами. Развитие псевдомембранозного колита, вызванного *C. Difficile,* было зарегистрировано при использовании практически всех антибактериальных препаратов, что связано с нарушением нормальной флоры кишечника, что, в свою очередь, приводит к избыточному росту *C. difficile*. В случае подозрения или подтверждения диагноза CDAД (диарея, вызванная *Clostridium difficile*) при использовании цефтриаксона необходимо отменить цефтриаксон и все антибиотики, не являющиеся препаратами выбора для	**Особые указания** Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе. В случае возникновения аллергических реакций терапию препаратом необходимо прекратить и назначить соответствующее лечение. Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. В случае возникновения анемии терапию препаратом необходимо прекратить. При применении препарата зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium*

терапии данного заболевания. После применения препарата Лендацин® при ультразвуковом исследовании желчного пузыря были выявлены тени, которые ошибочно принимали за камни. Это преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, исчезающие после отмены препарата. Если эти изменения сопровождаются такими симптомами, как боль, тошнота, рвота, рекомендуется симптоматическая терапия. Если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, то решение об отмене препарата остается на усмотрение врача. При развитии псевдомембранозного колита противопоказано назначения препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. У пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи панкреатита, возможно, вследствие обструкции желчных путей (у большинства пациентов имеются в анамнезе застой желчных путей,	*difficile* (псевдомембранозный колит), различной степени тяжести: от легкой до колита со смертельным исходом. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение (показано возмещение потери жидкости, электролитов, белка, проведение антибиотикотерапии в отношении *Clostridium difficile*, хирургическое лечение). При развитии псевдомембранозного колита противопоказано назначения препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, может развиться суперинфекция. При применении препарата описаны редкие случаи изменения протромбинового времени.

тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль, образовавшихся под влиянием препарата Лендацин®, преципитатов в желчных путях в развитии панкреатита. Лендацин® нельзя смешивать или назначать одновременно с растворами или препаратами, содержащими соли кальция, даже если используются разные инфузионные установки. Содержащие соли кальция препараты нельзя назначать в течение 48 ч после последнего введения препарата Лендацин®. При длительном применении необходим регулярный контроль формулы крови. Пациентам с нарушением синтеза витамина К или дефицитом витамина К (например, при заболеваниях печени и недостаточном питании) во время лечения необходимо проводить регулярный контроль гематологических показателей и	Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени и назначение витамина К (10 мг/нед) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии. В редких случаях при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря отмечаются затемнения (преципитаты кальциевой соли цефтриаксона), которые исчезают после прекращения лечения. При развитии симптомов или признаков, указывающих на возможное заболевание желчного пузыря, или при наличии УЗИ-признаков «сладж-феномена» рекомендуется прекратить введение препарата. При применении препарата описаны редкие случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов имелись факторы риска застоя желчных путей

показателей свертываемости крови. *Информация для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия*: 1 флакон препарата Лендацин® 2,0 г содержит 166,0 мг (7,2 мг-экв) натрия.	(например, предшествующая терапия препаратом, тяжелые сопутствующие заболевания, полностью парентеральное питание); при этом нельзя исключить пусковую роль образования преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона. Подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. При сочетанной тяжелой почечной и печеночной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови. При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек. Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует

	вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для в/в введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон 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 $T_{1/2}$ цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих препаратов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для в/м введения с кальцийсодержащими препаратами (в/в или для перорального приема) отсутствуют. Необходимо учитывать противопоказания к *лидокаину* при

	его совместном введении с препаратом Лендацин® (при использовании лидокаина в качестве растворителя раствор может вводиться только внутримышечно). **Внутримышечное введение препарата Лендацин® без лидокаина болезненно!** Влияние на результаты лабораторных анализов: при лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, ложноположительные пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом). *Информация для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия*: 1 флакон препарата Лендацин® 2,0 г содержит 166,0 мг (7,2 мг-экв) натрия.
Производитель Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения; Произведено	**Производитель** *Держатель РУ:* Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения; *Произведено:*

1. Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения; 2. Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, А-6250, Кундль, Австрия. Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»: 123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.	1. Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения; 2. Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, А-6250, Кундль, Австрия. ***Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:*** 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян "A.E.