МИНЗДРАВ РОССИИ
П N008670- 291018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лендацин®

наименование лекарственного препарата

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

лекарственная форма, дозировка

Сандоз ГмбХ, Австрия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 291018 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Фармакологические свойства** *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

Старая редакция	Новая редакция
грамотрицательных и грамположительных 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,*	грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамотрицательными и грамположительными 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 pneumoniae, Streptococcus viridans.* *Примечание.* Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes*

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	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*), *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**,

Старая редакция	Новая редакция
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.* * некоторые изоляты этих видов	*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 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 к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении

Старая редакция	Новая редакция
устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз. *Примечание.* Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности *Bacteroides fragilis)* устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile.* <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 %. 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}	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 β-лактамаз. *Примечание.* Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности *B. fragilis)* устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile.* Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений в агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС).

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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 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</td><td>ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:
<table><tr><th></th><th>Чувствительны</th><th>Умеренно чувствительны</th><th>Устойчивы</th></tr><tr><td>Метод разведений
Подавляющая концентрация, мг/л</td><td>= 8</td><td>16 - 32</td><td>= 64</td></tr><tr><td>Метод дисков
(диск с 30 мкг цефтриаксона)
Диаметр задержки роста, мм</td><td>= 21</td><td>20 - 14</td><td>= 13</td></tr></table>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.</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
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.	Вместо стандартов ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизированные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие акдекватно 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 ее увеличению Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентраии цефтриаксона в плазме крови (не только свободного цефтриаксона), и

Старая редакция	Новая редакция
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	объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови. *Всасывание* Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площади под кривой «концентрация – время» (AUC) после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %. После внутривенного болюсного введения цефтриаксона в дозе 500 мг и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация в плазме крови составила приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно. После внутримышечной инъекции значения средней максимальной концентрации

Старая редакция	Новая редакция
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).	цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата. *Распределение* Объем распределения составляет 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г ефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов 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, слизистой оболочке носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы). После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.

Старая редакция	Новая редакция
	Связывание с белками Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95 % при значениях концентрации в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации 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 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 ч после его внутривенного введения.

Старая редакция	Новая редакция
	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 – 5 - 12 мл/мин. 50 - 60% цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, а 50 – 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 таковым у взрослых. *Нарушение функции почек или печени* У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение период полувыведения (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Незначительное увеличение период полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может

Старая редакция	Новая редакция
	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 старческого возраста* У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых пациентов.
Показания к применению Лендацин® применяется для лечения инфекций, вызванных чувствительными к цефтриаксону	**Показания к применению** Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями: сепсис; менингит;

Старая редакция	Новая редакция
бактериями, включая следующие: • инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в том числе пневмония, абсцесс легкого); • инфекции в оториноларингологии; • септицемия; • эндокардит; • бактериальный менингит; • инфекции органов брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей); • инфекции мочевыводящих путей; • инфекции половых путей, включая гонорею и шанкроид; • инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции; • болезнь Лайма (II и III стадии); • фебрильная нейтропения у пациентов со злокачественными новообразованиями; • профилактика послеоперационных инфекций.	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	**Противопоказания**

Старая редакция	Новая редакция
• 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 комплекса цефтриаксон-соль кальция; • ацидоз, гипоальбуминемия у доношенных новорожденных; • период грудного вскармливания.	*Гиперчувствительность* Повышенная чувствительность к цефтриаксону и любому другому компоненту препарата. 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 гестационнный 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

Старая редакция	Новая редакция
	энцефалопатии у таких пациентов). • Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным. Новорожденные (≤ 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 цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Описаны отдельные летальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших Лендацин® и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось

Старая редакция	Новая редакция
	непосредственно в системе для внутривенного введения, также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в вразличное время введения препарата Лендацин® 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 При сочетанной почечно-печеночной недостаточности, дискинезии желчевыводящих путей,	**С осторожностью** Период грудного вскармливания. Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-

Старая редакция	Новая редакция
желчнокаменной болезни и заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, язвенном колите, энтерите или колите, связанном с применением антибактериальных лекарственных препаратов, при беременности.	лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.
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. У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, возможно развитие сенсибилизации, диареи, кандидоза слизистых оболочек полости рта. При необходимости применения препарата в период грудного	**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, фототоксического, 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 Лендацин® следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери

Старая редакция	Новая редакция
вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.	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 терапевических 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 Цефтриаксон вводят внутримышечно или внутривенно. Дозировка и способ применения определяются на основании данных о степени тяжести инфекции, чувствительности микроорганизмов,	**Способ применения и дозы** Цефтриаксон вводят внутримышечно или внутривенно. Дозировка и способ применения определяются на основании данных о степени тяжести инфекции, чувствительности микроорганизмов,

Старая редакция	Новая редакция
возраста и состояния пациента. Продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Введение препарата Лендацин® следует продолжать еще в течение минимум 48 – 72 ч после нормализации температуры тела и подтверждения эрадикации возбудителя. Курс лечения обычно 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. *Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥50 кг*: обычная доза составляет 1 – 2 г цефтриаксона один раз в сутки (каждые 24 ч). Максимальная суточная доза составляет 4 г. Во избежание местной реакции при внутримышечном введении следует чередовать инъекции в левую и правую мышцы. *Неосложненная гонорея*: Лендацин® назначается однократно внутримышечно в дозировке 250 мг. *Менингит*: при бактериальном	возраста и состояния пациента. Продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Введение препарата Лендацин® следует продолжать еще в течение минимум 48 – 72 ч после нормализации температуры тела и подтверждения эрадикации возбудителя. Курс лечения обычно 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. *Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥50 кг*: обычная доза составляет 1 – 2 г цефтриаксона один раз в сутки (каждые 24 ч). Максимальная суточная доза составляет 4 г. Во избежание местной реакции при внутримышечном введении следует чередовать инъекции в левую и правую мышцы. *Неосложненная гонорея* (вызванная пенициллиназообразующими и пенициллиназонеобразующими штаммами): Лендацин® назначается

Старая редакция	Новая редакция
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 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumonia* – 7 дней. *Болезнь Лайма (II и III стадии)*: препарат Лендацин® назначают в дозе 50 мг/кг один раз в сутки, суточная доза не должна превышать 2 г. Продолжительность лечения составляет 14 дней. *Профилактика послеоперационных инфекций*: препарат Лендацин® вводится однократно в дозе 1 – 2 г, в зависимости от риска развития инфекции, рекомендуется вводить за 30 – 90 мин до начала операции. *Дети от 15 дней до 12 лет с массой тела < 50 кг*: рекомендуемая доза	однократно внутримышечно в дозировке 250 мг. *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 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumonia* – 7 дней. *Болезнь Лайма (II и III стадии)*: препарат Лендацин® назначают в дозе 50 мг/кг один раз в сутки, суточная доза не должна превышать 2 г. Продолжительность лечения составляет 14 дней. *Острый средний отит:* При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное в/м введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г).

Старая редакция	Новая редакция
составляет 20 – 80 мг/кг один раз в сутки. Общая суточная доза не должна превышать 2 г. Дозу более 50 мг/кг массы тела необходимо назначать в виде в/в инфузии в течение 30 мин. *Новорожденные (возраст 0 – 14 дней)*: рекомендуемая доза составляет 20 – 50 мг/кг внутривенно в виде медленной инфузии один раз в сутки. *Пациенты пожилого возраста*: не требуется коррекция дозы. У пациентов с *нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. В случае *острой почечной недостаточности* (КК < 10 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 2 г. У пациентов с *нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной. При *сочетании тяжелой почечной* и *печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и при необходимости	Взрослым рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 1 – 2 г. Согласно ограниченным данным, в тяжелых случаях или при неэффективности предыдущей терапии, препарат Лендацин® может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1 - 2 г в сутки в течение 3 дней. *Профилактика послеоперационных инфекций:* препарат Лендацин® вводится однократно в дозе 1 – 2 г, в зависимости от риска развития инфекции, рекомендуется вводить за 30 – 90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение препарата Лендацин® и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола. *Дети от 15 дней до 12 лет с массой тела < 50 кг*: рекомендуемая доза составляет 20 – 80 мг/кг один раз в сутки. Общая суточная доза не должна превышать 2 г. Дозу более 50 мг/кг массы тела необходимо назначать в виде в/в

Старая редакция	Новая редакция
корректировать дозу. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации препарата в плазме крови. При гемодиализе или перитонеальном диализе пациентам не требуется дополнительное введение препарата после диализа. Необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у таких пациентов может снижаться. При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное в/м введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г). Правила приготовления и введения растворов: необходимо использовать только свежеприготовленные растворы! *Внутримышечное введение* 250 мг цефтриаксона растворить в 2 мл и 1 г – в 3.5 мл 1 % раствора лидокаина. Раствор вводят глубоко в	инфузии в течение 30 мин. *Новорожденные (возраст 0 – 14 дней)*: рекомендуемая доза составляет 20 – 50 мг/кг внутривенно в виде медленной инфузии один раз в сутки. *Пациенты пожилого возраста*: не требуется коррекция дозы. У пациентов с *нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. В случае *острой почечной недостаточности* (КК < 10 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 2 г. У пациентов с *нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной. При *сочетании тяжелой почечной* и *печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и при необходимости корректировать дозу. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации препарата

Старая редакция	Новая редакция
ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г в каждую мышцу. Раствор с лидокаином запрещено вводить внутривенно! Внутривенное введение 250 мг цефтриаксона растворить в 5 мл и 1 г – в 10 мл воды для инъекций. Раствор медленно вводят в вену в течение 2 – 4-х мин. Приготовленный раствор цефтриаксона стабилен в течение 24 ч в случае хранения при температуре не выше 25 °С или 48 ч – при температуре 2 – 8 °С.	в плазме крови. При гемодиализе или перитонеальном диализе пациентам не требуется дополнительное введение препарата после диализа. Необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у таких пациентов может снижаться. При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное в/м введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г). Правила приготовления и введения растворов: необходимо использовать только свежеприготовленные растворы! *Внутримышечное введение* 250 мг цефтриаксона растворить в 2 мл и 1 г – в 3.5 мл 1 % раствора лидокаина. Раствор вводят глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г в каждую мышцу. **Раствор с лидокаином запрещено вводить внутривенно!**

Старая редакция	Новая редакция
	Внутривенное введение 250 мг цефтриаксона растворить в 5 мл и 1 г – в 10 мл воды для инъекций. Раствор медленно вводят в вену в течение 2 – 4-х мин. Приготовленный раствор цефтриаксона стабилен в течение 24 ч в случае хранения при температуре не выше 25 °С или 48 ч – при температуре 2 – 8 °С.
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,	**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. 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), включая

Старая редакция	Новая редакция
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,	единичные случаи. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. *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;

Старая редакция	Новая редакция
лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, 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.	*нечасто*: тошнота, рвота. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто*: повышение активности «печеночных» трансаминаз (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. *Общие 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 плазме крови. ***Пострегистрационное наблюдение***

Старая редакция	Новая редакция
Прочие: повышенное потоотделение, «приливы» крови, аллергический пневмонит, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, образование преципитатов в легких.	Ниже описаны побочные явления, наблюдавшиеся при применении препарата Лендацин® в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся побочных явлений, а также их связи с применением препарата Лендацин®, 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 системы 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых нежелательных реакций (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроллиз (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,

Старая редакция	Новая редакция
	сывороточная болезнь, а также анафилактические или анафилактоидные реакции. Описаны отдельные летальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам иссоедования аутопсии новорожденных, получавших Лендацин® 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 препарата Лендацин® 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 печеночной недостаточности. Данная нежелательная реакция носит обратимый характер и исчезает после прекращения препаратом Лендацин®. *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* болезнена. *Влияние на результаты лабораторных анализов*

Старая редакция	Новая редакция
	При лечении препаратом Лендацин® у больных могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат Лендацин® может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными методами, поэтому в ходе терапии препаратом Лендацин® 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.
Взаимодействие с другими	**Взаимодействие с другими**

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	**лекарственными средствами** При одновременном применении больших доз препарата Лендацин® 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 препарата Лендацин® 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 препарата Лендацин®. Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект

Старая редакция	Новая редакция
«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. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых,	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 препарата Лендацин® для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Лендацин® и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Лендацин® 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Лендацин® 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 препаратом Лендацин® повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Лендацин®. 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,

Старая редакция	Новая редакция
	угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций В редких случаях препарат Лендацин® вызывает головокружение, поэтому в период лечения препаратом Лендацин® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.	**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами** Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время лечения препаратом Лендацин® 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.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз» Слизкова К.Ш.

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ ЛСР-008670-291018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лендацин®

наименование лекарственного препарата

порошок для приготовления раствора для инфузий, 2 г

лекарственная форма, дозировка

Сандоз ГмбХ, Австрия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 291018 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Фармакологические свойства** *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

грамположительных 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 odorans,* алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi,*	микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамотрицательными и грамположительными 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 pneumoniae, Streptococcus viridans.* *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 iwoffii, Acinetobacter*

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

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.* * 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.*	(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 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 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*

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 введения.

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 β-лактамаз.

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

Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений в 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	= 8	16 - 32	= 64
Подавля			

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	ющая концентрация, мг/л *Метод дисков* (диск с 30 мкг цефтриаксона) = 21 20 - 14 = 13 Диаметр задержки роста, мм 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 стандартизированные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study),

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	позволяющие акдекватно 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 ее увеличению Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентраии цефтриаксона в плазме крови (не только свободного цефтриаксона), и объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови. *Всасывание* Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площади под кривой «концентрация – время» (AUC) после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает,

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*	что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %. После внутривенного болюсного введения цефтриаксона в дозе 500 мг и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация в плазме крови составила приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно. 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 составляет 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г ефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в

почек или печени фармакокинетические показатели цефтриаксона изменяются незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение $T_{1/2}$ (менее чем в два раза).	60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе, слизистой оболочке носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы). После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. *Связывание с белками* Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95 % при значениях концентрации в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации 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 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 ч 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 – 5 - 12 мл/мин. 50 - 60% цефтриаксона выводится в неизмененном виде почками, а 50 – 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 таковым у взрослых. *Нарушение функции почек или печени* У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется

	незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение период полувыведения (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Незначительное увеличение период 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 старческого возраста* У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или

	три раза больше, чем у взрослых пациентов.
Показания к применению Лендацин® применяется для лечения инфекций, вызванных чувствительными к цефтриаксону бактериями, включая следующие: • инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в том числе пневмония, абсцесс легкого); • инфекции в оториноларингологии; • септицемия; • эндокардит; • бактериальный менингит; • инфекции органов брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей); • инфекции мочевыводящих путей; • инфекции половых путей, включая гонорею и шанкроид; • инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции; • болезнь Лайма (II и III стадии); • фебрильная нейтропения у	**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. Периоперационная профилактика инфекций.

пациентов со злокачественными новообразованиями; • профилактика послеоперационных инфекций.	
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 комплекса цефтриаксон-соль кальция; • ацидоз, гипоальбуминемия у доношенных новорожденных; • период грудного вскармливания.	**Противопоказания** *Гиперчувствительность* Повышенная чувствительность к цефтриаксону и любому другому компоненту препарата. 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 гестационнный 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 кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Описаны отдельные летальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших Лендацин® 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 вразличное время введения препарата Лендацин® и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).
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.	**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 Цефтриаксон проникает через	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность*

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. 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.	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 Лендацин® 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 терапевических 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 Дозировка и способ применения определяются на основании данных о степени тяжести инфекции, чувствительности микроорганизмов, возраста и состояния пациента. Продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Введение препарата Лендацин® следует продолжать еще в течение минимум 48 – 72 ч после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя. Цефтриаксон вводят в виде медленной внутривенной инфузии, продолжающейся не менее 30 мин. Курс лечения обычно составляет 4 - 14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться	**Способ применения и дозы** Дозировка и способ применения определяются на основании данных о степени тяжести инфекции, чувствительности микроорганизмов, возраста и состояния пациента. Продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Введение препарата Лендацин® следует продолжать еще в течение минимум 48 – 72 ч после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя. Цефтриаксон вводят в виде медленной внутривенной инфузии, продолжающейся не менее 30 мин. Курс лечения обычно 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. *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 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumonia* – 7 дней. *Болезнь Лайма (II и III стадии)*: препарат Лендацин® назначают в дозе 50 мг/кг один раз в сутки, суточная доза не должна превышать 2 г. Продолжительность лечения составляет 14 дней. *Профилактика послеоперационных инфекций*: препарат Лендацин® вводится однократно в дозе 1 – 2 г, в зависимости от риска развития	более продолжительное введение. Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней. *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 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumonia* – 7 дней. *Болезнь Лайма (II и III стадии)*: препарат Лендацин® назначают в дозе 50 мг/кг один раз в сутки, суточная доза не должна превышать 2 г. Продолжительность лечения составляет 14 дней. *Профилактика послеоперационных инфекций*: препарат Лендацин® вводится однократно в дозе 1 – 2 г, в зависимости от риска развития

инфекции, рекомендуется вводить за 30 – 90 мин до начала операции. *Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥50 кг*: обычная доза составляет 1 – 2 г цефтриаксона один раз в сутки или разделенная на два приема (каждые 24 ч). Максимальная суточная доза составляет 4 г (по 2 г вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин с 12-часовым интервалом). *Дети от 15 дней до 12 лет с массой тела < 50 кг*: рекомендуемая доза составляет 20 – 80 мг/кг один раз в сутки, однократно или разделенная на два приема. *Новорожденные (возраст 0 – 14 дней)*: рекомендуемая доза составляет 20 – 50 мг/кг внутривенно в виде медленной инфузии один раз в сутки. Дозу более 50 мг/кг массы тела необходимо назначать в виде в/в инфузии в течение 30 мин. *Пациенты пожилого возраста*: не требуется коррекция дозы. У пациентов с *нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. В случае *острой*	инфекции, рекомендуется вводить за 30 – 90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение препарата Лендацин® и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола. *Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥50 кг*: обычная доза составляет 1 – 2 г цефтриаксона один раз в сутки или разделенная на два приема (каждые 24 ч). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г (по 2 г вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин с 12-часовым интервалом). Максимальная суточная доза составляет 4 г. *Дети от 15 дней до 12 лет с массой тела < 50 кг*: рекомендуемая доза составляет 20 – 80 мг/кг один раз в сутки, однократно или разделенная на два приема. *Новорожденные (возраст 0 – 14 дней)*: рекомендуемая доза составляет

почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 2 г. У пациентов с *нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной. *При сочетании тяжелой почечной* и *печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и при необходимости корректировать дозу. При гемодиализе или перитонеальном диализе пациентам не требуется дополнительное введение препарата после диализа. Необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у таких пациентов может снижаться. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации препарата в плазме крови. <u>*Внутривенная инфузия*</u>	20 – 50 мг/кг внутривенно в виде медленной инфузии один раз в сутки. Суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела. Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует проводить капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии. <u>*Пациенты пожилого возраста*</u>: не требуется коррекция дозы. У пациентов с *нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. В случае *острой почечной недостаточности* (КК < 10 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 2 г. У пациентов с *нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной. *При сочетании тяжелой почечной* и *печеночной недостаточности* следует регулярно определять

2 г цефтриаксона растворить в 40 мл соответствующего инфузионного раствора, не содержащего кальций (0,45 % или 0,9 % раствор хлорида натрия, 2,5 %, 5 % или 10 % глюкоза, 5 % левулоза, 6 % декстран на глюкозе). Продолжительность инфузии не менее 30 мин. Приготовленный раствор цефтриаксона стабилен в течение 24 ч в случае хранения при температуре не выше 25 °С или 48 ч – при температуре 2 – 8 °С.	концентрацию цефтриаксона в плазме крови и при необходимости корректировать дозу. При гемодиализе или перитонеальном диализе пациентам не требуется дополнительное введение препарата после диализа. Необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у таких пациентов может снижаться. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации препарата в плазме крови. *Внутривенная инфузия* Для приготовления раствора разводят 2 г препарата 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

	гидроксиэтихкрахмала, вода для инъекций. Растворы препарата нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за возможной несовместимости. Продолжительность инфузии не менее 30 мин. Приготовленный раствор цефтриаксона стабилен в течение 24 ч в случае хранения при температуре не выше 25 °С или 48 ч – при температуре 2 – 8 °С.
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.	**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. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с

Инфекционные и паразитарные 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 пузыря.	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), включая единичные случаи. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. *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*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (в том числе гемолитическая), лейкопения, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, 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 –	*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» трансаминаз (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. *Общие 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*

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.	*нечасто*: увеличение концентрации креатинина в плазме крови. ***Пострегистрационное наблюдение*** Ниже описаны побочные явления, наблюдавшиеся при применении препарата Лендацин® в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся побочных явлений, а также их связи с применением препарата Лендацин®, 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 системы 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 нежелательных реакций (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроллиз (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 соответствуюшей 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 летальные случаи образования прецпитатов в лекгих и почках по результатам иссоедования аутопсии новорожденных, получавших Лендацин® и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосрественно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения препарата Лендацин® 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 печеночной недостаточности. Данная нежелательная реакция носит обратимый характер и исчезает после прекращения препаратом Лендацин®. *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. *Влияние на результаты лабораторных анализов* При лечении препаратом Лендацин® у больных могут отмечаться ложноположительные

	результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат Лендацин® может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными методами, поэтому в ходе терапии препаратом Лендацин® 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.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Растворы цефтриаксона нельзя смешивать с растворами, содержащими *другие антимикробные*	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** При одновременном применении больших доз препарата Лендацин® и «петлевых» диуретиков (например,

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. 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*	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 препарата Лендацин® 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 препарата Лендацин®. Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Нельзя использовать растворители,

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. 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	содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата Лендацин® для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Лендацин® и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Лендацин® 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 Лендацин® и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между

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.	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 препаратом Лендацин® повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Лендацин®. 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*.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и	**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами** Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение

быстроты психомоторных реакций В редких случаях препарат Лендацин® вызывает головокружение, поэтому в период лечения препаратом Лендацин® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.	транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время лечения препаратом Лендацин® 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.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз» Слизкова К.Ш.