МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N008670-130120
СОГЛАСОВАНО

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 № 7

Дата внесения Изменения «____» 130120 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства *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	**Фармакологические свойства** *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

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации 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, 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 цефтриаксон 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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*	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 40 – 50% - в неизмененном виде кишечником. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов. ***Фармакокинетика в особых клинических случаях*** *Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет*

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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;	**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 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;

Старая редакция	Новая редакция
редко: псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто*: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; *нечасто*: гранулоцитопения, анемия, коагулопатия. *Нарушения со стороны нервной системы* *нечасто*: головная боль и головокружение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *редко*: бронхоспазм. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: диарея, неоформленный стул; *нечасто*: тошнота, рвота. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто*: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	*редко*: псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто*: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; *нечасто*: гранулоцитопения, анемия, коагулопатия. *Нарушения со стороны нервной системы* *нечасто*: головная боль и головокружение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *редко*: бронхоспазм. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: диарея, неоформленный стул; *нечасто*: тошнота, рвота. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто*: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Старая редакция	Новая редакция
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*** 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.	*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*** Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Лендацин® в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся нежелательных реакций, а также их связи с применением препарата Лендацин®, не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

Старая редакция	Новая редакция
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 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, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, гиперчувствительность, реакция Яриша-Герксгеймера (см. раздел «Особые указания»). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых нежелательных реакций (экссудативная мультиформная

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны нервной системы: судороги. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: вертиго. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: суперинфекции. *Известны также следующие нежелательные реакции*: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, гипербилирубинемия, олигурия, вагинит, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, желтуха, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, а также анафилактические или анафилактоидные реакции. Описаны отдельные летальные случаи образования прецпитатов в лекгих и почках по результатам иссоедования аутопсии новорожденных, получавших Лендацин® и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных	эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны нервной системы*: судороги. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: вертиго. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: суперинфекции. *Известны также следующие нежелательные реакции*: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, гипербилирубинемия, олигурия, вагинит, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, желтуха, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь. Описаны отдельные летальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам

Старая редакция	Новая редакция
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 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	исследования 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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	также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данная нежелательная реакция носит обратимый характер и исчезает после прекращения применения препарата 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 применении препарата Лендацин® у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат Лендацин® может давать ложноположительный результат

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Особые указания *Реакции гиперчувствительности* Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. В случае возникновения тяжелой реакции	**Особые указания** *Реакции гиперчувствительности* Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции

Старая редакция	Новая редакция
гиперчувствительности терапию препаратом Лендацин® необходимо немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Перед началом терапии препаратом Лендацин® необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактами и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе. *Содержание натрия* В 1 г препарата Лендацин® содержится 3.6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.	гиперчувствительности терапию препаратом Лендацин® необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Лендацин® необходимо установить, наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе. При применении цефтриаксона сообщалось о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, которые могут быть потенциально жизнеугрожающими

Старая редакция	Новая редакция
Гемолитическая анемия Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Лендацин® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. В случае развития анемии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, нельзя исключать диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины. *Диарея, вызванная Clostridium difficile* При применении цефтриаксона зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile (C. Difficile),* различной степени тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. Difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины	или приводить к летальному исходу (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями); однако частота встречаемости данных нежелательных реакций неизвестна. *Содержание натрия* В 1 г препарата Лендацин® содержится 3,6 ммоль натрия. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия. *Гемолитическая анемия* Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Лендацин® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. В случае развития анемии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, нельзя исключать диагноз цефалоспорин-

Старая редакция	Новая редакция
А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. Difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. Difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. Difficile,* возможно, потребуется отмена текущей не направленной на *C. Difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с возмещением потери жидкости,	ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины. *Диарея, вызванная Clostridium difficile* При применении цефтриаксона зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile (C. difficile),* различной степени тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей

Старая редакция	Новая редакция
электролитов, белков, проведение антибиотикотерапии в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Противопоказано назначение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. *Суперинфекции* Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции. *Изменение протромбинового времени* У пациентов, получавших препарат, описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии. *Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона* Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и	после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile,* может потребоваться отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с возмещением потери жидкости, электролитов, белков, проведение антибиотикотерапии в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Противопоказано назначение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. *Суперинфекции* Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции. *Изменение протромбинового времени* У пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи изменения протромбинового

Старая редакция	Новая редакция
почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для инфузий на различных участках. Теоретически на основании расчета 5 $T_{1/2}$ цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих препаратов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для внутримышечного введения с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приема) отсутствуют. После применения цефтриаксона,	времени. Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии. *Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона* Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для инфузий на различных участках.

Старая редакция	Новая редакция
обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря отмечались преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения лечения препаратом Лендацин®. В случае, если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы/риска. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих	Теоретически на основании расчета 5 $T_{1/2}$ цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих препаратов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для внутримышечного введения с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приема) отсутствуют. После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря отмечались преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения лечения препаратом Лендацин®. В случае, если эти явления сопровождаются

Старая редакция	Новая редакция
препаратов, препарат Лендацин® не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. *Панкреатит* У больных пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях (например, предшествующая терапия, тяжелые заболевания, полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона. *Применение у детей* Безопасность и эффективность препарата Лендацин® у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были	клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы/риска. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, препарат Лендацин® не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. *Панкреатит* У пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов уже до этого имелись

Старая редакция	Новая редакция
определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Лендацин® нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии. *Длительное лечение* При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек. *Мониторинг анализа крови* При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови. *Серологические исследования* При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию. Уровень глюкозы в моче (глюкозурию) рекомендуется	факторы риска застоя в желчных путях (например, предшествующая терапия, тяжелые заболевания, полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона. *Нефролитиаз* Сообщалось о случаях развития нефролитиаза, обратимого после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Побочное действие»). При развитии симптомов мочекаменной болезни следует выполнить УЗИ. Решение о применении цефтриаксона у пациентов с нефролитиазом и гиперкальциемией в анамнезе должно приниматься лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения риска и пользы применения препарата. *Реакция Яриша-Герксгеймера* У некоторых пациентов с инфекциями, вызванными спирохетами, возможно развитие

Старая редакция	Новая редакция
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.	реакции Яриша-Герксгеймера вскоре после начала применения цефтриаксона. Реакция Яриша-Герксгеймера обычно не требует специфического лечения или проходит после симптоматического лечения. При развитии данной реакции прекращать антибиотикотерапию не следует. *Применение у детей* Безопасность и эффективность препарата Лендацин® у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Лендацин® нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии. *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность*

Старая редакция	Новая редакция
	У пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек с целью определения эффективности и безопасности препарата. *Длительное лечение* При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови. *Серологические исследования* При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию. Уровень глюкозы в моче (глюкозурию) рекомендуется 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

Старая редакция	Новая редакция
	устройства). При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови. *Спектр антибактериального действия* Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериальной активности и может не подходить для применения в качестве монотерапии при лечении определенных типов инфекций за исключением случаев, когда возбудитель инфекции уже был установлен (см. раздел «Способ применения и дозы»). При полимикробных инфекциях, когда предполагаемые возбудители включают микроорганизмы, устойчивые к цефтриаксону, следует рассмотреть возможность применения дополнительного антибактериального препарата.

Директор отдела регистрации и
клинических исследований
ЗАО «Сандоз» Горожанин А.В.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N008670- 130120
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лендацин®

наименование лекарственного препарата

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

лекарственная форма, дозировка

Сандоз ГмбХ, Австрия

наименование производителя, страна

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

130120

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства *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	**Фармакологические свойства** *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

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации 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, 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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).	Объем распределения составляет 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон 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	После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в

Старая редакция	Новая редакция
спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.	спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.
Связывание с белками	*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.	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	*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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	*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.	*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 40 – 50% - в неизмененном виде кишечником. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.
Фармакокинетика в особых клинических случаях *Новорожденные, грудные дети и*	***Фармакокинетика в особых клинических случаях*** *Новорожденные, грудные дети и*

Старая редакция	Новая редакция
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)	*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)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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	*Пациенты старческого возраста*
У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых	У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых

Старая редакция	Новая редакция
пациентов.	пациентов.
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 единичные случаи. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. *Инфекционные и паразитарные заболевания*	**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 единичные случаи. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. *Инфекционные и паразитарные заболевания*

Старая редакция	Новая редакция
нечасто: микозы половых органов; *редко*: псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто*: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; *нечасто*: гранулоцитопения, анемия, коагулопатия. *Нарушения со стороны нервной системы* *нечасто*: головная боль и головокружение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *редко*: бронхоспазм. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: диарея, неоформленный стул; *нечасто*: тошнота, рвота. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто*: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). *Нарушения со стороны кожи и*	*нечасто*: микозы половых органов; *редко*: псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто*: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; *нечасто*: гранулоцитопения, анемия, коагулопатия. *Нарушения со стороны нервной системы* *нечасто*: головная боль и головокружение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *редко*: бронхоспазм. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: диарея, неоформленный стул; *нечасто*: тошнота, рвота. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто*: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). *Нарушения со стороны кожи и*

Старая редакция	Новая редакция
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*** 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	*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*** Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Лендацин® в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся нежелательных реакций, а также их связи с применением препарата Лендацин®, не всегда возможно, так как невозможно установить точный

Старая редакция	Новая редакция
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	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, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, гиперчувствительность, реакция Яриша-Герксгеймера (см. раздел «Особые указания»). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых нежелательных реакций

Старая редакция	Новая редакция
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	(экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны нервной системы*: судороги. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: вертиго. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: суперинфекции. *Известны также следующие нежелательные реакции*: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, гипербилирубинемия, олигурия, вагинит, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, желтуха, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь. Описаны отдельные летальные случаи образования преципитатов в

Старая редакция	Новая редакция
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 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	легких и почках по результатам исследования 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 образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата (≥80 мг/кг в сутки)

Старая редакция	Новая редакция
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®.	либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данная нежелательная реакция носит обратимый характер и исчезает после прекращения применения препарата 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.	*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	*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	При применении препарата Лендацин® у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат Лендацин® может давать

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Особые указания *Реакции гиперчувствительности* Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. В случае	**Особые указания** *Реакции гиперчувствительности* Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При

Старая редакция	Новая редакция
возникновения тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Лендацин® необходимо немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Перед началом терапии препаратом Лендацин® необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе. *Содержание натрия* В 1 г препарата Лендацин® содержится 3.6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с	развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Лендацин® необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Лендацин® необходимо установить, наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе. При применении цефтриаксона сообщалось о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, которые могут быть

Старая редакция	Новая редакция
контролем натрия. *Гемолитическая анемия* Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Лендацин® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. В случае развития анемии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, нельзя исключать диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины. *Диарея, вызванная Clostridium difficile* При применении цефтриаксона зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile (C. Difficile),* различной степени тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. Difficile*. В свою	потенциально жизнеугрожающими или приводить к летальному исходу (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями); однако частота встречаемости данных нежелательных реакций неизвестна. *Содержание натрия* В 1 г препарата Лендацин® содержится 3,6 ммоль натрия. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия. *Гемолитическая анемия* Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Лендацин® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. В случае развития анемии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, нельзя исключать

Старая редакция	Новая редакция
очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. Difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. Difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. Difficile,* возможно, потребуется отмена текущей не направленной на *C. Difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с	диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины. *Диарея, вызванная Clostridium difficile* При применении цефтриаксона зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile (C. difficile),* различной степени тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C.*

Старая редакция	Новая редакция
возмещением потери жидкости, электролитов, белков, проведение антибиотикотерапии в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Противопоказано назначение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. *Суперинфекции* Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции. *Изменение протромбинового времени* У пациентов, получавших препарат, описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии. *Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона* Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-	*difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile,* может потребоваться отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с возмещением потери жидкости, электролитов, белков, проведение антибиотикотерапии в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Противопоказано назначение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. *Суперинфекции* Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции. *Изменение протромбинового времени* У пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи

Старая редакция	Новая редакция
кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для инфузий на различных участках. Теоретически на основании расчета 5 $T_{1/2}$ цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих препаратов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для внутримышечного введения с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приема) отсутствуют.	изменения протромбинового времени. Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии. *Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона* Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для

Старая редакция	Новая редакция
После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря отмечались преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения лечения препаратом Лендацин®. В случае, если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы/риска. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых	инфузий на различных участках. Теоретически на основании расчета 5 $T_{1/2}$ цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих препаратов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами для перорального приема, а также цефтриаксона для внутримышечного введения с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приема) отсутствуют. После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря отмечались преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения лечения препаратом Лендацин®. В случае, если эти

Старая редакция	Новая редакция
других кальцийсодержащих препаратов, препарат Лендацин® не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. *Лидокаин* Необходимо учитывать противопоказания к лидокаину при его совместном введении с препаратом Лендацин® (при использовании лидокаина в качестве растворителя раствор может вводиться только внутримышечно). **Внутримышечное введение препарата Лендацин® без лидокаина болезненно!** *Панкреатит* У больных пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях (например, предшествующая	явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы/риска. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, препарат Лендацин® не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. *Лидокаин* Необходимо учитывать противопоказания к лидокаину при его совместном введении с препаратом Лендацин® (при использовании лидокаина в качестве

Старая редакция	Новая редакция
терапия, тяжелые заболевания, полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона. *Применение у детей* Безопасность и эффективность препарата Лендацин® у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Лендацин® нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии. *Длительное лечение* При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели	растворителя раствор может вводиться только внутримышечно). **Внутримышечное введение препарата Лендацин® без лидокаина болезненно!** *Панкреатит* У пациентов, получавших препарат Лендацин®, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях (например, предшествующая терапия, тяжелые заболевания, полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона. *Нефролитиаз* Сообщалось о случаях развития нефролитиаза, обратимого после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Побочное действие»). При развитии симптомов мочекаменной болезни следует

Старая редакция	Новая редакция
функционального состояния печени и почек. *Мониторинг анализа крови* При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови. *Серологические исследования* При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию. Уровень глюкозы в моче (глюкозурию) рекомендуется 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.	выполнить УЗИ. Решение о применении цефтриаксона у пациентов с нефролитиазом и гиперкальциемией в анамнезе должно приниматься лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения риска и пользы применения препарата. *Реакция Яриша-Герксгеймера* У некоторых пациентов с инфекциями, вызванными спирохетами, возможно развитие реакции Яриша-Герксгеймера вскоре после начала применения цефтриаксона. Реакция Яриша-Герксгеймера обычно не требует специфического лечения или проходит после симптоматического лечения. При развитии данной реакции прекращать антибиотикотерапию не следует. *Применение у детей* Безопасность и эффективность препарата Лендацин® у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ

Старая редакция	Новая редакция
	применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Лендацин® нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии. *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность* У пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек с целью определения эффективности и безопасности препарата. *Длительное лечение* При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови. *Серологические исследования* При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные

Старая редакция	Новая редакция
	результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию. Уровень глюкозы в моче (глюкозурию) рекомендуется 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. *Спектр антибактериального действия* Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериальной активности и может не подходить для применения в качестве монотерапии при лечении определенных типов инфекций за исключением случаев, когда возбудитель инфекции уже был установлен (см. раздел «Способ применения и дозы»). При полимикробных инфекциях, когда

Старая редакция	Новая редакция
	предполагаемые возбудители включают микроорганизмы, устойчивые к цефтриаксону, следует рассмотреть возможность применения дополнительного антибактериального препарата.

Директор отдела регистрации и
клинических исследований
ЗАО «Сандоз» Горожанин А.В.