МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТЕРЦЕФ®

(TERCEF®)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ТЕРЦЕФ®

Международное непатентованное название (МНН): цефтриаксон

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

Состав:

Каждый флакон содержит:

Активное вещество: цефтриаксон натрия, соответствующий 1 г цефтриаксона.

Описание: порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик – цефалоспорин

Код АТХ J01DD04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Терцеф® - цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Отличается устойчивостью к действию большинства бета-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Активен в отношение следующих микроорганизмов: грамположительные аэробы - Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus spp. группы Viridans; грамотрицательные аэробы - Acinetobacter calcoaceticus, Borrelia burgdorferi, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia

coli, Haemophilus influenzae (в т.ч. штаммы, образующие пенициллиназу), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella pneumoniae), Moraxella catarrhalis, (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (в т.ч. штаммы, образующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia spp. (в т.ч. Serratia marcescens); отдельные штаммы Pseudomonas aeruginosa также чувствительны; анаэробы - Bacteroides fragilis, Clostridium spp. (кроме Clostridium difficile), Peptostreptococcus spp. Обладает активностью in vitro в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов, хотя клиническое значение этого неизвестно: Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Providencia spp. (т.ч. Providencia rettgeri), Salmonella spp., включая Salmonella typhi, Shigella spp.; Streptococcus agalactiae, Bacteroides bivius, Bacteroides melaninogenicus. Метициллин-устойчивые стафилококки устойчивы и к цефалоспоринам, в т.ч. к цефтриаксону, многие штаммы стрептококков группы D и энтерококков, в т.ч. Enterococcus faecalis, также устойчивы к цефтриаксону.

Фармакокинетика

После введения дозы 1-2 г в течение более 24 ч концентрации цефтриаксона превышают значения минимальной ингибирующей концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 различных тканях (в том числе легких, сердце, желчевыводящих путях, печени, гландах, среднем ухе, слизистой оболочке носа, костях) и во многих тканевых жидкостях (в том числе в спинномозговой жидкости, плевральной жидкости, а также в соке предстательной железы и в синовиальной жидкости).

Абсорбция

При внутримышечном (в/м) введении цефтриаксон хорошо абсорбируется из места введения и достигает высоких концентраций в сыворотке крови. Биодоступность цефтриаксона – 100%. Максимальная концентрация в плазме (около 80 мг/л) достигается через 2-3 часа после инъекции.

Распределение

Цефтриаксон хорошо проникает в разные ткани и жидкости организма, а также через плацентарный барьер и в низких концентрациях обнаруживается в грудном молоке. Средний объем распределения у здоровых взрослых составляет 0,13 л/кг.

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Причем степень связывания уменьшается с ростом концентрации, снижаясь, например, с 95% при концентрациях в плазме ниже 100 мг/л до 85% при плазменных концентрациях цефтриаксона 300 мг/л.

Сывороточные уровни

После внутривенной (в/в) инфузии 1 г цефтриаксона в течение 30 минут, его концентрация в сыворотке крови непосредственно после введения составляла 123,2 мкг/мл и 94,81, 57,8, 20,2 и 4,6 мкг/мл, соответственно через 1,5; 4, 12 и 24 часов после начала инфузии.

После в/м введения 1 г цефтриаксона сывороточная концентрация составляет 79,2 мкг/мл через 1,5 часа и 58,2, 35,5 и 7,8 мкг/мл соответственно через 4, 12 и 24 часов после введения.

У новорожденных и у детей при воспалении мозговой оболочки цефтриаксон проникает в ликвор. В спинномозговой жидкости максимальная концентрация достигает значений 18 мг/л после в/в введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела в течение 4 часов. После введения цефтриаксона в дозе 50 мг/кг массы тела у взрослых пациентов с менингитом его терапевтические концентрации поддерживаются в течение 2-24 часов.

Метаболизм

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, но под влиянием кишечной флоры он превращается в неактивный метаболит.

Выведение

При дозе в интервале от 0,15 до 3 г значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляют 6-9 часов, общий плазменный клиренс - 0,6-1,4 л/ч, почечный клиренс – 0,3-0,7 л/ч. 50-60% цефтриаксона выводится почками в неизмененном виде, остальная часть выводится с желчью через кишечник в виде неактивных метаболитов.

Цефтриаксон накапливается в моче. Концентрации в моче в 5–10 раз превышают таковые в плазме крови.

Цефтриаксон не выводится посредством диализа. Это относится как к гемодиализу, так и к перитонеальному диализу. Выведение через почки происходит посредством клубочковой фильтрации, канальцевая секреция отсутствует. В связи с чем не происходит повышение концентрации цефтриаксона в сыворотке при одновременном применении пробенецида в том числе в высоких дозах (1-2 г).

Нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона по отношению к дозе нелинейная. Эта нелинейность объясняется зависимостью концентрации цефтриаксона от степени связывания с белками плазмы крови.

За исключением $T_{1/2}$ все остальные фармакокинетические параметры дозозависимы.

Повторные дозы 0,5-2 г приводят к аккумуляции цефтриаксона на 15-36% по

сравнению со значениями при приеме разовой дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

У данной группы пациентов $T_{1/2}$ цефтриаксона увеличен приблизительно в 2–3 раза по сравнению с молодыми пациентами.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

На первой неделе жизни 80% дозы выводится почками; на первом месяце жизни данное значение приближается к таковому у взрослых пациентов. У новорожденных в первые 8 суток жизни средние значения $T_{1/2}$ в 2-3 раз выше, чем у взрослых.

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

У пациентов с нарушением функции почек увеличивается выведение препарата с желчью и, наоборот, при нарушении функции печени усиливается выведение почками. $T_{1/2}$ цефтриаксона из плазмы у данной группы пациентов незначительно увеличен.

У пациентов с нарушением функции и почек, и печени, возможно увеличение $T_{1/2}$.

В случае почечной недостаточности терминальной фазы $T_{1/2}$ более продолжителен и может иметь значения до 14 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефтриаксону микроорганизмами:

- инфекции органов брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчевыводящих путей, в т.ч. холангит, эмпиема желчного пузыря),
- инфекции органов малого таза,
- инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры),
- острый средний отит,
- инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей (в т.ч. инфицированные раны и ожоги),
- инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные),
- неосложненная гонорея,
- бактериальный менингит,
- бактериальная септицемия,
- болезнь Лайма.

Профилактика послеоперационных инфекций.

Инфекционные заболевания у лиц с ослабленным иммунитетом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к цефтриаксону (в том числе к другим цефалоспоринам, пенициллинам, карбапенемам).
- Гипербилирубинемия у новорожденных; новорожденные, которым показано внутривенное введение кальцийсодержащих растворов.
- В/м введение противопоказано детям младше 2 лет (при использовании в качестве растворителя лидокаина).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Язвенный колит, одновременное нарушения функции печени и почек; энтерит или колит, связанные с применением антибактериальных препаратов; недоношенные дети.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Терцеф® можно применять во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный вред для плода.

В малых концентрациях цефтриаксон выводится с грудным молоком. Во время лечения препаратом следует соблюдать осторожность в период грудного вскармливания.

Внутримышечное введение

В/м введение цефтриаксона и лидокаина противопоказано во время беременности и в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терцеф® вводят глубоко в/м или в/в (капельно, струйно).

Терцеф® можно использовать после приготовления раствора согласно рекомендациям, представленным далее.

Дозу и способ введения следует определять в зависимости от тяжести и места локализации инфекции, чувствительности возбудителя, а также от возраста и состояния пациента.

В/в инъекция должна вводиться в течение не менее 2-4 минут. Дозу более 50 мг/кг массы тела следует вводить медленно капельно в течение не менее 30 минут.

В/м введение, как правило, противопоказано детям до 2-х лет (при использовании в качестве растворителя лидокаина).

При в/м введении следует соблюдать указания, представленные ниже.

Рекомендуемые дозы

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥50 кг

Средняя суточная доза составляет 1-2 г цефтриаксона 1 раз в день (каждые 24 часа). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

Новорожденные (до 2 недель)

20-50 мг/кг массы тела в/в один раз в сутки (с интервалом 24 часа). При тяжелых инфекциях суточная доза не должна превышать 50 мг/кг.

Относительно применения у новорожденных смотри раздел *Особые указания.*

При определении дозы не следует делать различий между доношенными и недоношенными детьми.

У новорожденных длительность в/в инфузии должна быть не менее 60 минут, для того чтобы предотвратить вытеснение билирубина из альбумина сыворотки, тем самым снизив риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Дети (первые 15 дней жизни до 12 лет) с массой тела < 50 кг

20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки (с интервалом 24 часа).

При тяжелых инфекциях суточная доза не должна превышать 80 мг/кг, за исключением лечения менингита.

Детям с массой тела 50 кг и более назначают дозы, предназначенные для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Особые рекомендации при дозировании

Менингит

Лечение начинают с введения 100 мг/кг однократно в сутки, суточная доза не должна превышать 4 г. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в течение 4-х дней, при менингите, вызванном Haemophilus influenzae - 6 дней, Streptococcus pneumoniae - 7 дней.

Для новорожденных (до 2 недель) доза не должна превышать 50 мг/кг/сутки.

При *болезни Лайма* взрослым и детям назначают в дозе 50 мг/кг (максимальная суточная доза - 2 г), 1 раз в сутки в течение 14 дней.

При *неосложненной гонорее* (вызванной пенициллиназообразующими и пенициллиназонеобразующими штаммами) Терцеф® вводят в/м однократно в дозе 250 мг.

Профилактика послеоперационных инфекций

Следует применять 1-2 г препарата Терцеф® однократно за 30-90 минут до начала хирургического вмешательства в/м или в/в. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение препарата Терцеф® и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

Почечная недостаточность

У пациентов с *нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу, если функция *печени* остается в норме. Лишь в случаях тяжелой почечной недостаточности, при клиренсе креатинина <10 мл/мин, суточная доза не должна превышать 2 г у взрослых пациентов.

Печеночная недостаточность

У пациентов с *нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция *почек* остается в норме.

При *сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности* следует регулярно контролировать концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу (смотри разделы *Особые указания и Фармакокинетика*).

Гемодиализ или перитонеальный диализ

Поскольку цефтриаксон в малой степени поддается диализу, пациентам, находящимся на диализе, дополнительного введения препарата после сеанса диализа не требуется, однако, необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения препарата у этих пациентов может снижаться.

У пациентов, находящихся на продолжительном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД), цефтриаксон можно вводить в/в или в случае развития инфекций, связанных с проведением ПАПД, цефтриаксон можно добавлять непосредственно в диализирующий раствор (например, 1-2 г цефтриаксона добавляют к первым порциям диализирующего раствора в день проведения лечения).

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения препаратом Терцеф® зависит от течения заболевания, его следует продолжать не менее 2-3 дней после исчезновения клинических симптомов заболевания или после отрицательного результата микробиологического исследования. Следует соблюдать рекомендации по дозированию при особых показаниях.

Способ приготовления раствора

Несмотря на то, что приготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 24 ч при температуре 2-8°С, лучше использовать свежеприготовленные растворы непосредственно после приготовления.

Не использовать для разведения препарата кальцийсодержащие растворы (такие как Рингер и Хартманн) из-за возможности образования осадка. Образование осадка цефтриаксона кальция возможно также при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащим растворами в одной инфузионной линии.

По этой причине цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы нельзя смешивать или вводить одновременно (смотри раздел *Особые указания*).

При отсутствии в анамнезе аллергических реакций делают скарификационную кожную пробу с раствором препарата. При наличии аллергических реакций в анамнезе вначале делают накожную пробу и, если она имеет отрицательный результат, приступают к скарификационной пробе. Результат проб считывают через 30 минут.

Внутримышечные инъекции препарата Терцеф® без лидокаина болезнены. При использовании лидокаина в качестве растворителя, обязательно надо сделать пробу на гиперчувствительность к нему.

Не допускается внутривенное введение растворов препарата Терцеф® с лидокаином!

После в/м инъекции рекомендуется всегда вытягивать поршень шприца (не должна появляться кровь), чтобы убедиться в том, что кровеносный сосуд не поврежден.

Способ приготовления

Для в/м инъекции 1 г или 2 г препарата Терцеф® растворяют соответственно в 3,6 мл или 7,2 мл 1% раствора лидокаина (концентрация цефтриаксона 250 мг/мл). Предварительно следует определить чувствительность больного к лидокаину. В/м инъекции растворов в воде для инъекций болезненны. При необходимости можно вводить растворы с более высоким разведением. Инъекцию вводят глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется в одну ягодицу вводить не более 1 г препарата.

Растворы препарата Терцеф® с лидокаином, приготовленные для в/м введения, не вводят в/в!

Для прямой в/в инъекции 1 г или 2 г препарата Терцеф® растворяют соответственно в 9,6 мл или 19,2 мл стерильной воде для инъекций (концентрация цефтриаксона 100 мг/мл). Продолжительность инъекции составляет 2-4 минуты.

Для кратковременной в/в инфузии 1 г и 2 г препарата Терцеф® растворяют также как для прямой в/в инъекции и разводят до концентрации цефтриаксона 10 мг/мл

соответственно в 90 мл и 180 мл растворителя. Для приготовления инфузии используют следующие растворители: вода для инъекций, 0,9% раствор хлорида натрия, 5%, 10% раствор декстрозы (глюкозы), 5% раствор левулозы.

Продолжительность инфузии - 30 минут.

Растворы препарата Терцеф® нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие антибиотики или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за возможной несовместимости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции классифицированы следующим образом в зависимости от частоты их проявления: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000), частота неизвестна (единичные сообщения).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы

Редкие - эозинофилия, лейкопения, гранулоцитопения.

Очень редкие - агранулоцитоз (<500/мм^3) преимущественно после 10 дней лечения и после общей дозы более 20 г цефтриаксона; нарушения коагуляции, тромбоцитопения, незначительное удлинение протромбинового времени, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия).

Частота неизвестна - тромбоцитоз.

Со стороны нервной системы

Нечастые - головная боль, несистемное головокружение, головокружение.

Частота неизвестна - нарушение вкуса.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечастые - стоматит, глоссит, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея. Данные побочные реакции обычно легкие и часто проходят в ходе лечения или после его прекращения.

Очень редкие - псевдомембранозный колит (смотри раздел *Особые указания*).

Со стороны мочевыделительной системы

Нечастые - олигурия, повышение сывороточного креатинина.

Редкие - образование преципитатов в почках (обратимо после прекращения лечения цефтриаксоном).

Частота неизвестна - гематурия.

Инфекционные осложнения

Редкие – кандидоз, суперинфекция.

Частота неизвестна - вагинит.

Общие нарушения и местные реакции

Частые - флебит после в/в введения. Его появление можно свести к минимуму, если препарат вводить медленно в течение не менее 2-4 минут.

Боль в месте введения.

При быстром в/в введении возможны реакции непереносимости, такие как ощущение тепла и тошнота. Этого можно избежать при медленном в/в введении (в течение 2-4 минут).

Боль и уплотнение тканей в месте введения отмечено и после в/м введения.

Редкие - повышение температуры, озноб.

Частота неизвестна - повышение потоотделения, «приливы» крови к лицу.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частые - кожные аллергические реакции (дерматит, крапивница, экзантема), зуд, отек кожных покровов и суставов.

Редкие - тяжелые острые реакции гиперчувствительности, вплоть до анафилактического шока; синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Частота неизвестна - аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень частые - симптоматическое осаждение кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре обратимый холелитиаз.

Частые - повышение концентрации «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы).

Редкие - панкреатит (возможно вызванный обструкцией желчевыводящих путей).

Частота неизвестна - желтуха, гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Частота не известна - бронхоспазм, носовое кровотечение.

Со стороны мышечной системы

Частота неизвестна - судороги.

Со стороны сердца

Частота неизвестна - ощущение сердцебиения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки препаратом Терцеф® не сообщалось. Возможно развитие следующих *симптомов*: тошнота, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны. Специфического антидота нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Диуретики

При одновременном применении цефтриаксона с диуретиками нарушений функции почек не наблюдается.

Аминогликозиды

Нет сообщений о повышенном риске ото- и нефротоксичности при одновременном применении цефалоспоринов и аминогликозидов. Эти препараты следует вводить по отдельности, чтобы избежать физико-химической несовместимости.

Бактериостатические антибиотики, такие как хлорамфеникол и тетрациклин, могут снижать активность цефтриаксона, особенно при острых инфекциях, сопровождающихся быстрой пролиферацией микроорганизмов. Поэтому не рекомендуется одновременное применение цефтриаксона и бактериостатических антибиотиков.

Пробенецид

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Пероральные контрацептивы

Цефтриаксон может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. Поэтому рекомендуется применение дополнительных негормональных мер контрацепции во время его применения и в течение месяца после прекращении лечения.

Дисульфирамоподобный эффект

Не содержит N-метилтиотетразольной группы, поэтому при взаимодействии с этанолом не приводит к развитию дисульфирамоподобных реакций, характерных для некоторых цефалоспоринов.

Фармацевтическая несовместимость

Фармацевтически несовместим с растворами, содержащими кальций (в т.ч. раствор Хартмана и Рингера), а также с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терцеф® применяют при доказанной чувствительности патогенных микроорганизмов, которую определяют посредством диффузии или разведения, используя стандартные питательные среды.

Кальцийсодержащие растворы

Есть редкие сообщения о развитии тяжелых побочных реакций, в некоторых случаях с летальным исходом, у новорожденных, в том числе недоношенных (в первые 28 дней жизни), которым вводили цефтриаксон и растворы кальция в/в. Данные осложнения наблюдались даже в случае введения цефтриаксона и растворов кальция в разное время, через разные инфузионные линии. У данной группы пациентов было обнаружено осаждение солей цефтриаксона кальция в легких и почках, высокий риск осаждения связан с небольшим общим циркулирующим объемом крови. Кроме того, $T_{1/2}$ цефтриаксона у данной группы пациентов больше по сравнению с взрослыми пациентами (смотри раздел *Противопоказания, Фармакокинетика* и *Побочное действие*).

У пациентов любого возраста цефтриаксон нельзя смешивать или вводить одновременно с растворами, содержащими кальций, в том числе при введении через разные инфузионные линии и при постановке инфузионной системы в разные места.

Однако, пациентам после 28-го дня жизни цефтриаксон и растворы, содержащие кальций, можно вводить последовательно при использовании различных инфузионных линий, либо при постановке инфузионной системы в разные места, либо после тщательного промывания инфузионной системы физиологическим раствором между инфузиями, чтобы избежать образования преципитата. У пациентов, которым необходима длительная инфузия содержащих кальций ТПН растворов (растворы для полного парентерального питания), врачи могут использовать альтернативное антибактериальное лечение, при котором подобный риск образования преципитата отсутствует. Если применение цефтриаксона считается необходимым у пациентов, которым требуется продолжительное парентеральное питание, ТПН растворы и цефтриаксон можно вводить одновременно, но через разные инфузионные линии, установленные в разных местах. Альтернативой является прекращение введения ТПН растворов на время инфузии цефтриаксона, с учетом рекомендаций по очистке инфузионных линий между введением растворов.

Инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa

При подозрении на инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa,* или при выделении данного микроорганизма из посева, следует учесть его высокую резистентность (> 60%) к цефтриаксону в некоторых регионах.

При лечении инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa,* с доказанной чувствительностью к цефтриаксону, комбинация с аминогликозидами помогает избежать вторичной устойчивости.

Реакции гиперчувствительности

Перед началом каждого курса лечения препаратом Терцеф® у пациента следует уточнить наличие в анамнезе реакций гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам и другим бета-лактамным антибиотикам, так как возможно развитие реакций перекрестной гиперчувствительности.

Реакции гиперчувствительности к цефтриаксону чаще возможны у пациентов с другими типами реакций гиперчувствительности в анамнезе или у пациентов с бронхиальной астмой.

Возможны аллергические реакции любой степени тяжести, вплоть до анафилактического шока.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом с аллергическими реакциями в анамнезе после первой инъекции препарата, так как реакции гиперчувствительности развиваются быстрее и протекают тяжелее после внутривенного введения.

Тяжелые острые реакции гиперчувствительности и анафилактический шок требуют немедленной отмены препарата Терцеф® и принятия всех необходимых реанимационных мер. В случае развития анафилактического шока необходимо ввести: подкожно 0.5–1 мг эпинефрина, в/в глюкокортикостероидные и антигистаминные препараты; при бронхоспазме вводят эуфиллин и селективные бета-адреномиметики, назначают кислород, а при необходимости, искусственную вентиляцию легких.

Коррекция дозы

При выраженном нарушении функции почек в сочетании с печеночной недостаточностью требуется уменьшение дозы (смотри раздел *Способ применения и дозы*).

При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек (смотри раздел *Побочное действие*).

Вторичные инфекции

Применение любого антибиотика может привести к увеличению числа патогенных микроорганизмов, устойчивых к ранее применяемому антибактериальному препарату. Необходимо внимательно следить за появлением признаков вторичной инфекции, вызванной подобными патогенными микроорганизмами (в том числе грибковые инфекции). Вторичные инфекции следует лечить согласно стандартам антибиотикотерапии.

Псевдомембранозный колит

Применение препарата Терцеф® может привести к изменению нормальной микрофлоры кишечника и к развитию псевдомембранозного колита. Следует наблюдать за пациентами с диареей, появившейся в ходе лечения цефтриаксоном или после его применения. Если в ходе лечения или после него появляется тяжелая персистирующая диарея, то это может быть признаком развития псевдомембранозного колита, который может угрожать жизни пациента. Наиболее часто данное заболевание вызывается *Clostridium difficile.* При постановке диагноза псевдомембранозный колит, следует прекратить применение препарата и начать соответствующую терапию: введение большого количества жидкости, электролитов, белков и начать лечение химиотерапевтическими средствами с клинически доказанной эффективностью. Средства, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Цефтриаксон следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в особенности с колитом) в анамнезе.

Преципитаты кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные дозы, при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись тени, которые ошибочно принимали за камни. Они представляют собой преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, которые исчезают после завершения или прекращения терапии. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, но и в таких случаях рекомендуется лишь консервативное лечение. Если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, то решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача.

Нарушения со стороны желчевыводящих путей могут наблюдаться у пациентов любого возраста, но чаще у новорожденных и маленьких детей, которым обычно вводят высокую дозу препарата в пересчете на массу тела. Ввиду повышенного риска появления желчных преципитатов у детей следует избегать дозы выше 80 мг/кг, исключением является лечение менингита. Нет достоверных данных, указывающих на образовании камней в желчном пузыре или развитии острого холецистита у детей после лечения цефтриаксоном. Поскольку данные симптомы носят временный характер и проходят после отмены лечения цефтриаксоном, не требуется проведения какой-либо дополнительной терапии.

У пациентов, принимающих цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчевыводящих путей. У большинства из этих пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в

желчевыводящих путях (предшествующая терапия, тяжелые сопутствующие заболевания, полностью парентеральное питание). При этом нельзя исключить пусковую роль образования преципитатов в желчевыводящих путях под влиянием цефтриаксона.

Иные меры предосторожности

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что подобно другим цефалоспориновым антибиотикам, цефтриаксон способен вытеснять билирубин, связанный с альбумином сыворотки крови. Клинические данные наблюдений за новорожденными подтвердили эту информацию. Поэтому у новорожденных с гипербилирубинемией, гипоальбуминурией или ацидозом и, особенно, у недоношенных новорожденных применять цефтриаксон не рекомендуется.

Цефалоспорины обладают тенденцией к абсорбции на поверхностной мембране эритроцитов и к взаимодействию с антителами к препарату, что приводит к ложноположительному результату теста Кумбса и изредка к слабо выраженной гемолитической анемии. В связи с этим возможна перекрестная гиперчувствительность с пенициллинами.

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

При применении цефтриаксона описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с дефицитом витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени и назначение витамина К (10 мг в неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии.

Пациентам, соблюдающим диету с ограничением натрия, следует принимать во внимание, что его количественное содержание в препарате приблизительно 70 мг/г.

Растворы препарата Терцеф® в зависимости от концентрации окрашены в различные оттенки желтого цвета: от светло-желтого до янтарного. Окраска раствора не влияет на активность, эффективность и переносимость препарата.

Влияние на способность управления автомобилем и механизмами

Учитывая побочное действие цефтриаксона на нервную систему (возможно возникновение головокружения, судорог) на период лечения следует воздержаться от управления автотранспортом и сложными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г. По 1 г активного вещества в бесцветные стеклянные флаконы объемом 30 мл.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С. Хранить в оригинальной упаковке! После растворения хранить при температуре 2–8°С (в холодильнике) не более 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

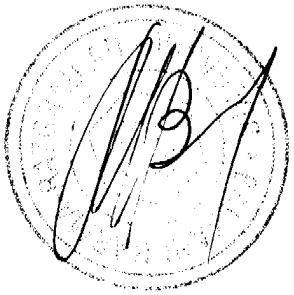
Балканфарма-Разград АД, Бул. Апрельского восстания, 68, 7200 Разград, Болгария

Тел. (+359 84) 660 999, Факс (+359 84) 634 272

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Актавис», 127018, г. Москва, ул. Сущевский вал, 18

Тел.: 644-44-14, Факс: 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис»  Вильчинская М.Ю.