ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата
ЦЕФТРИАКСОН ПРОТЕКХ

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Цефтриаксон Протекх
Международное непатентованное название: цефтриаксон
Химическое название
6R-[6альфа,7бета(Z)]]-7-[[(2-Амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде динатриевой соли).
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.
Состав: каждый флакон содержит:
активный компонент: цефтриаксон натрия (в пересчете на цефтриаксон) 1000 мг.
Описание:
Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.
Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - цефалоспорин.
Код АТХ: [J01DD04].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Цефтриаксон - цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального применения, обладает бактерицидным действием, угнетает синтез клеточной мембраны, in vitro подавляет рост многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Цефтриаксон устойчив к действию бета-лактамазных ферментов (как пенициллиназы, так и цефалоспориназы). In vitro и в условиях клинической практики цефтриаксон обычно эффективен в отношении следующих микроорганизмов:
Грамположительные:
Коагулазоотрицательные стафилококки (включая Staphylococcus epidermidis), Staphylococcus aureus, (метициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus группы А (Streptococcus pyogenes), Streptococcus группы В (Streptococcus agalactiae), Streptococcus viridans.
Примечание: Staphylococcus spp., устойчивый к метициллину, резистентен и к цефалоспоринам, в том числе и к цефтриаксону. Большинство штаммов энтерококков (например, Streptococcus faecalis) также устойчивы к цефтриаксону.
Грамотрицательные:
Aeromonas spp., Alcaligenes spp., Moraxella catarrhalis, Citrobacter spp., Enterobacter spp. (некоторые штаммы устойчивы), Escherichia coli, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp. (в том числе Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (включая штаммы, резистентные к пенициллину), Neisseria meningitidis, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa (многие штаммы устойчивы), Salmonella spp. (в том числе Salmonella typhimurium), Serratia spp. (в том числе Serratia marcescens), Shigella spp., Vibrio spp. (в том числе Vibrio cholerae), Yersinia spp. (в том числе Yersinia enterocolitica)
Примечание: многие штаммы перечисленных микроорганизмов, которые в присутствии других антибиотиков, например, пенициллинов, цефалоспоринов первых поколений и аминогликозидов, устойчиво размножаются, чувствительны к цефтриаксону. Treponema pallidum чувствительна к цефтриаксону как in vitro, так и in vivo. По клиническим данным при первичном и вторичном сифилисе отмечают хорошую эффективность

цефтриаксона. К цефтриаксону резистентны: Listeria monocytogenes, Mycoplasma spp., Stenotrophomonas maltophilia, Ureaplasma urealyticum.

Анаэробные патогены:

Bacteroides spp. (в том числе некоторые штаммы Bacteroides fragilis), Clostridium spp. (в том числе Clostridium difficile), Fusobacterium spp. (кроме Fusobacterium mostiferum. Fusobacterium varium), Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.

Примечание: Некоторые штаммы многих Bacteroides spp. (например, Bacteroides fragilis), вырабатывающие бета-лактамазу, устойчивы к цефтриаксону. К цефтриаксону также проявляет резистентность Chlamydia spp.

Для определения чувствительности микроорганизмов необходимо применять диски, содержащие цефтриаксон, так как показано, что in vitro к классическим цефалоспоринам определенные штаммы патогенов могут быть устойчивы.

Фармакокинетика

Всасывание

При внутримышечном введении цефтриаксон хорошо абсорбируется из места введения и достигает высоких концентраций в сыворотке. Биодоступность препарата – 100 %.

Время достижения максимальной концентрации при внутримышечном введении составляет 2 ч, при внутривенном – к концу инфузии. При внутримышечном введении 1000 мг максимальная концентрация (C_{max}) цефтриаксона составляет 76 мкг/мл. При внутривенном введении в дозах 1000 или 2000 мг C_{max} составляет 151 и 257 мкг/мл соответственно.

Распределение

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином и это связывание обратно пропорционально концентрации: например, при концентрации препарата в сыворотке крови менее 100 мг/л связывание цефтриаксона с белками составляет 95 %, а при концентрации 300 мг/л - только 85 %. Благодаря меньшей концентрации альбумина в тканевой жидкости, доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме.

При парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Кажущийся объем распределения составляет 5,78 – 13,5 л. При внутривенном введении цефтриаксон быстро диффундирует в интерстициальную жидкость, где свое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему патогенов сохраняет в течение 24 часов. Более суток поддерживаются концентрации цефтриаксона превышающие минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций в тканях и жидкостях организма (легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы). Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях проникает в грудное молоко.

Выведение

Период полувыведения у взрослых составляет около 8 часов, у пожилых лиц старше 75 лет – увеличивается в 2 – 3 раза, у новорожденных - до 8 дней. Цефтриаксон выводится, в основном, в неизменном виде почками (50 – 60 % от введенной дозы). 40-50 % выводится также в неизмененной форме с желчью. У новорожденных выводится почками около 70 % введенной дозы. Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин.

При умеренной недостаточности почек или при патологии печени у взрослых фармакокинетика цефтриаксона почти не изменяется, период полувыведения удлиняется незначительно. Если функция почек нарушена, увеличивается выделение с желчью, а если имеет место патология печени, то усиливается выведение цефтриаксона почками. Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы антибиотика требуется только при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин.

Проникновение в спинномозговую жидкость: у новорожденных и у детей при воспалении

мозговой оболочки цефтриаксон проникает в ликвор, при этом, в случае бактериального менингита средняя концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляет 17 % от концентрации цефтриаксона в сыворотке крови, что примерно в 4 раза больше, чем при асептическом менингите. Через 24 часа после внутривенного введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела концентрация в спинномозговой жидкости превышает 1,4 мг/л. У взрослых больных менингитом через 2-25 часов после введения цефтриаксона в дозе 50 мг/кг массы тела концентрация цефтриаксона многократно превышала минимальную подавляющую концентрацию для патогенов, наиболее часто вызывающих менингит.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые чувствительными к цефтриаксону патогенами:

сепсис, менингит, диссеминированный боррелиоз Лайма (ранние и поздние стадии заболевания); инфекции брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей); инфекции костей, суставов, соединительной ткани, кожи; раневые инфекции; инфекции у больных с пониженной функцией иммунной системы; инфекции почек и мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей, особенно пневмонии; а также инфекции ЛОР-органов, инфекции половых органов, в том числе гонорея.

Профилактика инфекций в послеоперационном периоде.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефалоспоринам, пенициллинам и карбапенемам; беременность (I триместр).

С осторожностью назначают препарат при почечной и/или печеночной недостаточности, неспецифическом язвенном колите, энтерите или колите, связанным с применением антибактериальных лекарственных средств; гипербилирубинемии у новорожденных, недоношенным детям; при беременности (II и III триместр) и в период лактации.

Применение при беременности и в период лактации

Цефтриаксон может назначаться во время беременности (II и III триместр) только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможных риск для плода.

При необходимости применения цефтриаксона в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Вводят внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м).

Для взрослых и для детей старше 12 лет:

Средняя суточная доза составляет 1000-2000 мг цефтриаксона 1 раз в день (каждые 24 часа).

В тяжелых случаях или в случаях инфекций, вызываемых умеренно чувствительными патогенами, разовая суточная доза может быть увеличена до 4000 мг.

Для грудных детей (в т.ч. новорожденных) и детей до 12 лет: при применении 1 раз в сутки рекомендуется следующая схема:

для новорожденных - 20-50 мг/кг/сут (не превышать дозу 50 мг/кг/сут в связи с незрелой ферментной системой у новорожденных).

для грудных детей и детей до 12 лет: суточная доза составляет 20-75 мг/кг массы тела.

У детей с массой тела 50 кг и выше необходимо использовать дозу для взрослых. Дозу более 50 мг/кг массы тела необходимо назначать в виде внутривенной инфузии, по крайней мере, в течение 30 минут.

Продолжительность терапии: зависит от течения заболевания. Лечение рекомендуется продолжать еще в течение 48 – 72 ч после нормализации температуры и лабораторного

подтверждения эрадикации возбудителя.

Комбинированная терапия: в исследованиях доказано, что между цефтриаксоном и аминогликозидами по влиянию на многие Грамотрицательные бактерии имеет место синергизм. Хотя заранее предсказать потенцированный эффект подобных комбинаций нельзя, в случае тяжелых и угрожающих жизни инфекций (например, вызываемых Pseudomonas aeruginosa) обосновано их совместное назначение.

В связи с фармацевтической несовместимостью цефтриаксона и аминогликозидов необходимо назначать их в рекомендуемых дозах раздельно!

Дозирование в особых случаях

Менингит: при бактериальном менингите - у детей начальная доза составляет 100 мг/кг массы тела один раз в день (максимально 4000 мг). Как только удалось выделить патогенный микроорганизм и определить его чувствительность к цефтриаксону необходимо уменьшить дозу в соответствии с полученными данными. Наилучшие результаты были достигнуты при следующих сроках терапии:

Возбудитель	Длительность терапии
Neisseria meningitidis	4 дня
Haemophilus influenzae	6 дней
Streptococcus pneumoniae	7 дней
Чувствительные Enterobacteriaceae	10-14 дней

Гонорея: для лечения гонореи, вызываемой как образующими, так и необразующими пенициллиназу штаммами, рекомендуемая доза составляет 250 мг однократно внутримышечно.

Боррелиоз Лайма: 50 мг/кг (высшая суточная доза - 2000 мг) взрослым и детям, один раз в сутки в течение 14 дней.

Профилактика в пред- и послеоперационном периоде: для профилактики послеоперационных инфекций рекомендуется однократное введение цефтриаксона в дозе 1000-2000 мг за 30-90 минут до операции. При операциях на толстой и прямой кишке рекомендуется одновременное (но раздельное) введение 2000 мг цефтриаксона и одного из противомикробных средств, проявляющим свою активность в отношении анаэробных микроорганизмов.

Недостаточность функции почек и печени: у больных с нарушением функции почек, при условии нормальной функции печени, дозу цефтриаксона уменьшать нет необходимости. Только при недостаточности почек в терминальной стадии (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин) суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2000 мг.

У больных с нарушением функции печени, при условии сохранения функции почек, дозу цефтриаксона уменьшать также нет необходимости.

В случаях одновременного наличия тяжелой патологии печени и почек концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови необходимо регулярно контролировать. Больным на гемодиализе не требуется вводить дополнительную дозу после сеанса диализа. Необходимо, однако, контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови на предмет возможной коррекции дозы.

Правила приготовления раствора для внутримышечного введения: для внутримышечного введения 1000 мг препарата необходимо развести в 3,5 мл 1 %-го раствора лидокаина и ввести глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1000 мг препарата в одну мышцу. Пробная аспирация помогает избежать непреднамеренного попадания в сосуд. Полученный раствор нельзя вводить внутривенно!

Правила приготовления раствора для внутривенного введения: для внутривенной инъекции 1000 мг препарата необходимо развести в 10 мл воды для инъекций и вводить внутривенно медленно в течение 2-4 минут.

Для внутривенной инфузии 2000 мг порошка необходимо развести примерно в 40 мл раствора, не содержащего ионов кальция, например: в 0,45 % или 0,9 % растворе натрия

хлорида, в 2,5 %, 5 % или 10 % растворе глюкозы, 5 % растворе фруктозы, воде для инъекций.
Продолжительность внутривенной инфузии должна составлять как минимум 30 минут.
Растворы цефтриаксона нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие антибиотики или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за возможной несовместимости.

Побочное действие
Аллергические реакции: крапивница, лихорадка или озноб, сыпь, зуд, редко - бронхоспазм, эозинофилия, эритема экссудативная мультиформная (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), сывороточная болезнь, анафилактический шок.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, нарушение вкуса, стоматит, глоссит, диарея или запор, псевдомембранозный энтероколит; нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, реже - щелочной фосфатазы или билирубина, холестатическая желтуха), псевдохолелитиаз желчного пузыря ("sludge"-синдром), дисбактериоз.
Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, лейкоцитоз, нейтропения, гранулоцитопения, лимфопения, тромбоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гипокоагуляция, снижение концентрации плазменных факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), удлинение протромбинового времени.
Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек (азотемия, повышение содержания мочевины в крови, гиперкреатининемия, глюкозурия, цилиндрурия, гематурия), олигурия, анурия.
Местные реакции: при в/в введении - флебиты, болезненность по ходу вены, при в/м введении - болезненность и инфильтрат в месте введения.
Прочие: головная боль, головокружение, носовые кровотечения, кандидоз, суперинфекция.

Передозировка
Избыточно высокие концентрации цефтриаксона в плазме не могут быть снижены с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. Специфический антидот отсутствует. Для лечения случаев передозировки рекомендована симптоматическая терапия .

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Цефтриаксон, подавляя кишечную флору, препятствует синтезу витамина К. При одновременном назначении с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов (нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты, сульфинпиразон), увеличивается риск развития кровотечений. При одновременном назначении с антикоагулянтами отмечается усиление действия последних.
При одновременном применении с «петлевыми» диуретиками, например, фуросемидом, нефротоксического действия не наблюдается.
Цефтриаксон и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий.
Несовместим с этанолом.
Фармацевтическое взаимодействие. Цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными препаратами, а также добавлять в инфузионные растворы, содержащие ионы кальция.

Особые указания
При сопутствующей тяжелой почечной и печеночной недостаточности, а также у больных, находящихся на гемодиализе, следует регулярно определять концентрацию препарата в плазме.
При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
В редких случаях при УЗИ желчного пузыря отмечаются затемнения, которые исчезают

после прекращения лечения (даже если это явление сопровождается болями в правом подреберье, рекомендуют продолжение назначения антибиотика и проведение симптоматического лечения).
Во время лечения противопоказано употребление этанола - возможны дисульфирамоподобные эффекты (покраснение лица, спазм в животе и в области желудка, тошнота, рвота, головная боль, снижение АД, тахикардия, одышка).
Несмотря на подробный сбор анамнеза, что является правилом и для других цефалоспориновых антибиотиков, нельзя исключить возможность развития анафилактического шока, который требует немедленной терапии – сначала внутривенно эпинефрин, затем глюкокортикостероиды.
Исследования in vitro показали, что подобно другим цефалоспориновым антибиотикам, цефтриаксон способен вытеснять билирубин, связанный с альбумином сыворотки крови, поэтому у новорожденных с гипербилирубинемией применение препарата требует особой осторожности.
При длительном применении может потребоваться назначение витамина К.
Рекомендуется использовать только свежеприготовленные растворы.

Форма выпуска
Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения по 1000 мг в бесцветных стеклянных флаконах, укупоренные резиновыми пробками, обжатых алюминиевыми колпачками. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещается в картонную пачку.

Условия хранения:

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

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

Условия отпуска из аптек:
По рецепту.

Производитель ПРОТЕКХ БИОСИСТЕМС Пвт. Лтд., Гургаон, штат Харьяна, Индия

Юридический адрес: Protech Biosystems Pvt. Ltd., F-1194 Chittaranjan Park, New Delhi –110019, India

Представительство в России/Адрес для принятия претензий потребителей 115201, Москва, 1-й Котляковский пер., дом 2, строение 1; тел. (495) 775-09-09 e-mail: protechbiosys@intercare.ru

И. о. директора ИДК ЭЛС **А.Н. Васильев**

Глава Представительства в России «Протекх Биосистемс» Пвт. Лтд. **Парсад Сингх Шаши Шанкар**