

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефтриаксон-КМП

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Цефтриаксон-КМП

Международное непатентованное или группировочное наименование: цефтриаксон

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

Состав:

Действующее вещество: цефтриаксон натриевая соль 0,5 г или 1,0 г, эквивалентно цефтриаксону.

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин

Код АТХ: J01DD04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Цефтриаксон - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактериальная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β -лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), коагулазоотрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический, группы В), β -гемолитические стрептококки (группы не А,

ни B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примечание. Метициллиночувствительные *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспорином, в том числе и цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (прочие)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae***, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (прочие)*, *Providencia rettgeri*, *Providencia spp.* (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonellas spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens*, *Serratia spp.* (прочие), *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

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

**Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных β -лактамаз.

Примечание. Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

*Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β -лактамаз.

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

Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

	Чувствительны	Умеренно чувствительны	Устойчивы
Метод разведений Подавляющая концентрация, мг/л	≤ 8	16-32	≥ 64
Метод дисков (диск с 30 мкг цефтриаксона) Диаметр зоны задержки роста, мм	≥ 21	20-14	≤ 13

Для определения следует брать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые обнаруживают устойчивость при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов. Вместо стандартов ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения ($T_{1/2}$), зависят от дозы и возрастают менее чем пропорционально ее увеличению. Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации цефтриаксона в плазме крови (не только свободного цефтриаксона), объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови.

Абсорбция

Площади под кривой «концентрация в плазме - время» после внутривенного и

внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

После внутривенного болюсного введения 500 мг и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация препарата в плазме крови составила приблизительно 80 мг/л, 150 мг/л и 250 мг/л, соответственно.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равняется 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 и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.

Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95 % при значениях концентрации цефтриаксона в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации, так как связывание насыщаемо 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 цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом, и только 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается через 4-6 часов после его внутривенного введения. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко.

Биотрансформация

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные

метаболиты под действием кишечной микрофлоры.

Элиминация

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками, а 40-50 % - в неизменном виде кишечником. Период полувыведения ($T_{1/2}$) цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Особые группы пациентов

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

У новорожденных детей период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 ($T_{1/2}$) 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 пациентов с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$) (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Незначительное увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$) 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 ($T_{1/2}$) 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 пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет период полувыведения ($T_{1/2}$), в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых пациентов.

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями: сепсис; менингит; диссеминированная болезнь Лайма (II и III стадии заболевания); инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта); инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции; инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом; инфекции почек и мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей, особенно пневмония, и инфекции ЛОР-органов; инфекции половых органов, включая гонорею.

Периоперационная профилактика инфекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность

- Повышенная чувствительность к цефтриаксону и любому другому компоненту препарата.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим (β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Недоношенные дети

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Доношенные новорожденные (<28-дневного возраста)

- Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).
- *Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным*
Новорожденные (<28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон 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 цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Лидокаин

Перед проведением внутримышечной инъекции цефтриаксона с использованием лидокаина, необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

С осторожностью

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β -лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодovitость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно.

Взрослые и дети старше 12 лет ≥ 50 кг: по 1-2 г один раз в сутки (каждые 24 часа). В тяжёлых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

Продолжительность лечения зависит от показаний и течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Цефтриаксон-КМП следует продолжать пациентам еще в течение минимум 48-72 часа после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Обычно курс лечения составляет 4-14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное введение.

Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней.

Введение

Общим правилом должно быть использование растворов сразу после приготовления. Приготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 2-8°C). В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Для внутримышечной инъекции 250 мг или 500 мг препарата Цефтриаксон-КМП растворяют в 2 мл, а 1 г - в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина и вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодица). Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Для внутривенной инъекции растворяют 250 мг или 500 мг препарата Цефтриаксон-КМП в 5 мл, а 1 г - в 10 мл стерильной воды для инъекций; вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора разводят 2 г препарата Цефтриаксон-КМП в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионов кальция: 0,9 % раствор натрия хлорида, 0,45 % раствор натрия хлорида + 2,5 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы, 10 % раствор декстрозы, 6 % раствор декстрана в 5 % растворе декстрозы, 6-10 % раствор гидроксиэтилкрахмала, вода для инъекций. Растворы препарата Цефтриаксон-КМП **нельзя** смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за

возможной несовместимости.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Цефтриаксон-КМП для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии цефтриаксона для внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (для внутривенного или перорального применения).

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости корректировать дозу препарата Цефтриаксон-КМП при условии отсутствия нарушений функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости корректировать дозу препарата Цефтриаксон-КМП при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Цефтриаксон-КМП не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе, поэтому введение пациенту дополнительной дозы препарата Цефтриаксон-КМП после окончания диализа не требуется.

У пациентов, находящихся на диализе, суточная доза препарата Цефтриаксон-КМП не должна превышать 2 г.

Пациенты с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью

При сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует тщательно наблюдать за эффективностью и безопасностью применения препарата.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекции дозы препарата Цефтриаксон-КМП у пациентов ≥ 65 лет при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности не требуется.

Дети

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

При назначении препарата Цефтриаксон-КМП один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- новорожденные (до 14 дней): 20-50 мг/кг массы тела один раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела.
- новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет):

20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки.

- детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых.

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (< 28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания»).

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenza* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Болезнь Лайма

50 мг/кг (высшая суточная доза - 2 г) взрослым и детям один раз в сутки в течение 14 дней.

Гонорея (вызванная пенициллиназообразующими и пенициллиназонеобразующими штаммами).

Однократное внутримышечное введение 250 мг препарата Цефтриаксон-КМП взрослым пациентам и детям старше 12 лет > 50 кг.

Острый средний отит

При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г).

Взрослым рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 1-2 г. Согласно ограниченным данным, в тяжелых случаях или при неэффективности предыдущей терапии, препарат Цефтриаксон-КМП может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1-2 г препарата Цефтриаксон-КМП однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но отдельное, см. раздел «Способ применения и дозы») введение препарата Цефтриаксон-КМП и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

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.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), включая единичные случаи. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто — микозы половых органов; редко - псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нечасто - гранулоцитопения, анемия, коагулопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - головная боль и головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - 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 ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; нечасто - зуд; редко - крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - гематурия, глюкозурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто - флебит, реакция в месте введения, повышение температуры тела; редко - отеки, озноб.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - увеличение концентрации креатинина в крови.

Пострегистрационное наблюдение

Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся реакций, а также их связи с применением цефтриаксона, не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, стоматит, глоссит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: увеличение тромбопластинового и 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, реакция Яриша-Герксгеймера.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Нарушения со стороны нервной системы: судороги, энцефалопатия.

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, олигурия, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция было проведено два исследования в условиях *in vitro* (одно с использованием плазмы крови взрослых и другое с использованием плазмы новорожденных, полученной из пуповинной крови). Цефтриаксон с концентрациями до 1 мМ (которые превышают концентрации, достигающиеся в условиях *in vivo* после введения 2 г цефтриаксона в виде инфузии в течение 30 минут) использовали в комбинации с кальцием в концентрациях до 12 мМ (48 мг/дл). Восстановление цефтриаксона из плазмы снижалось при концентрациях кальция ≥ 6 мМ (24 мг/дл) в плазме взрослых или ≥ 4 мМ (16 мг/дл) в плазме новорожденных. Это может отражать преципитацию цефтриаксон-кальций.

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам исследования аутопсии у новорожденных, получавших цефтриаксон 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 цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Особые указания»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом, у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: в редких случаях флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Передозировка

Лечение: при передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снижат концентрации препарата. Специфического антидота нет. Лечение передозировки – симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении больших доз препарата Цефтриаксон-КМП и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспорином, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови. Употребление алкоголя после введения препарата Цефтриаксон-КМП не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенецид не влияет на выведение препарата Цефтриаксон-КМП.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата Цефтриаксон-КМП для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Цефтриаксон-КМП и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Цефтриаксон-КМП и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция проведены два исследования *in vitro*: одно с использованием плазмы крови взрослого человека, другое – плазмы пуповинной крови новорожденного. Были проанализированы различные комбинации цефтриаксона с исходной концентрацией до 1 мМ (максимальная концентрация, которую достигает цефтриаксон *in vivo* при инфузионном введении 2 г препарата в течение не менее 30 мин) и кальция с исходной концентрацией до 12 мМ (48 мг/дл). Снижение концентрации цефтриаксона в плазме наблюдалось при использовании кальция в концентрации 6 мМ (24 мг/дл) и выше для плазмы взрослого человека и в концентрации 4 мМ (16 мг/дл) и выше для плазмы новорожденного, что свидетельствует о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии препаратом Цефтриаксон-КМП повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Цефтриаксон-КМП.

Показан синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других β -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. подраздел «Пострегистрационное наблюдение»). При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цефтриаксон-КМП необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия.

Перед началом терапии препаратом Цефтриаксон-КМП необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином 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.

В связи с терапией цефтриаксоном отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными, однако частота данных явлений неизвестна.

Содержание натрия

В 1 г препарата Цефтриаксон-КМП содержится 3,6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Цефтриаксон-КМП возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом.

При развитии анемии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

*Диарея, вызванная *Clostridium difficile**

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной 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 после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. 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 введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекции

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции.

Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартно рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения терапии цефтриаксоном. 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 и 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 Цефтриаксон-КМП не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Панкреатит

У пациентов, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую или кофакторную роль в развитии панкреатита образовавшихся под влиянием цефтриаксона преципитатов в желчных путях.

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Цефтриаксон-КМП нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)

У некоторых пациентов с инфекцией, вызванной спирохетами, может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера (JHR) вскоре после начала терапии цефтриаксоном. JHR обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться с помощью симптоматического лечения. Терапию антибиотиком не следует прекращать при возникновении данной реакции.

Влияние на результаты лабораторных анализов

При лечении цефтриаксоном у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон, может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментативными методами, поэтому в ходе терапии препаратом Цефтриаксон-КМП 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.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Следует использовать установление системы утилизации, если они доступны в вашем регионе.

Утилизация шприцев/игл

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов.

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).
- Данный контейнер хранят в недоступном для детей месте.

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время терапии препаратом Цефтриаксон-КМП следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г, 1,0 г.

По 0,5 г или 1,0 г в прозрачный стеклянный флакон, герметично укупоренный пробкой из резины и обжатым колпачком из алюминия.

По 10 флаконов в контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

По 40 флаконов вместе с 5-10 инструкциями по медицинскому применению в пачке из картона (для стационаров).

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

АО «Киевмедпрепарат»

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, д. 139.

Держатель регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии:

ООО «АЛВИЛС»

Россия, 109316, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5/1, стр. 1, этаж 6, офис 650

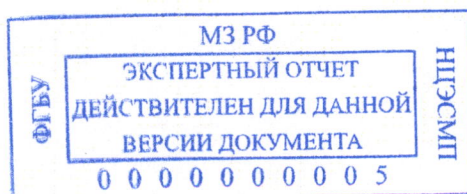
Тел: + 7-495-775-71-61

Генеральный директор

ООО «АЛВИЛС»



Алейников В.А.



139272