ЛП-№(007381)-(РГ-RU) от 25.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефтриаксон + Сульбактам, 1000 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон + [сульбактам].

Каждый флакон содержит 1000 мг цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия трисесквигидрата) и 500 мг сульбактама (в виде сульбактам натрия).

Вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Цефтриаксон + Сульбактам показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к комбинации цефтриаксона с сульбактамом возбудителями:

- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта);
- инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (в т.ч. острый средний отит);
- бактериальный менингит;
- септицемия;
- инфекции костей, суставов;
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. раневые инфекции);
- болезнь Лайма;
- инфекции половых органов, включая неосложненную гонорею.

Инфекционные заболевания у пациентов со сниженным иммунитетом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Профилактика послеоперационных инфекций.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Продолжительность лечения зависит от тяжести и течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Цефтриаксон + Сульбактам следует продолжать еще в течение минимум 48 – 72 часов 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.

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

Обычная доза составляет 1 – 2 г цефтриаксона (0,5 – 1 г сульбактама) один раз в сутки или разделенная на два введения (каждые 12 ч).

В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличить до 4 г.

Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

Болезнь Лайма (боррелиоз)

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

Неосложненная гонорея

Однократное внутримышечное введение 250 мг (цефтриаксона).

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1 – 2 г цефтриаксона (0,5 – 1 г сульбактама) однократно за 30 – 90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение цефтриаксона + [сульбактама] и одного из препаратов из группы 5-нитроимидазолов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. При хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 15 мл/мин) – суточная доза не должна превышать 2 г цефтриаксона и 1 г сульбактама.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с сочетанным нарушением функции почек и печени

При сочетании почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и, при необходимости, корректировать его дозу.

Суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации цефтриаксона в плазме крови.

Пациенты на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, не требуется введение дополнительной дозы после сеанса гемодиализа, однако необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в плазме, поскольку его выведение у таких пациентов может замедляться (может потребоваться коррекция дозы).

Дети

При применении препарата один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

Новорожденные (до 14 дней):

20 – 50 мг/кг массы тела цефтриаксона (10 – 25 мг/кг сульбактама) один раз в сутки.

Суточная доза цефтриаксона не должна превышать 50 мг/кг массы тела.

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано (см. раздел 4.3).

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. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 6.2).

Новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет)

Рекомендуемая суточная доза цефтриаксона – 20 – 80 мг/кг (10 – 40 мг/кг сульбактама) один раз в сутки или разделенная на 2 приема (каждые 12 ч). Суммарная суточная доза цефтриаксона у детей не должна превышать 2 г; максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 80 мг/кг. Дозу в 50 мг/кг массы тела и более (цефтриаксон) необходимо назначать в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Острый средний отит

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Бактериальный менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг цефтриаксона (но не более 4 г) один раз в сутки (50 мг/кг сульбактама, но не более 2 г). 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 influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Способ применения

Препарат Цефтриаксон + Сульбактам вводят парентерально: внутримышечно или внутривенно.

Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Для внутримышечного введения

Как и при других внутримышечных инъекциях, препарат вводят в относительно крупную мышцу; пробная аспирация помогает избежать непреднамеренного введения в кровеносный сосуд.

Рекомендуется вводить не более 1000 мг цефтриаксона (500 мг сульбактама) в одну относительно крупную мышцу.

Нельзя вводить раствор, содержащий лидокаин, внутривенно!

Для внутривенного введения

Раствор вводят медленно в течение 2 – 4 мин, предпочтительно в крупную вену.

Для внутривенной инфузии

Раствор вводят в течение 30 мин.

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг цефтриаксона 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.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Цефтриаксон + Сульбактам для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов.

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Цефтриаксон + Сульбактам и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Поэтому при внутривенном введении препарат Цефтриаксон + Сульбактам не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения (см. разделы 4.3, 4.4, 6.2).

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность

Гиперчувствительность к цефтриаксону, сульбактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гиперчувствительность к цефалоспоринам.

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Недоношенные дети

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

Доношенные новорожденные (≤ 28-дневного возраста)

• Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбунемия 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. раздел 4.2 и 4.5).

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон для внутривенного введения 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 внутривенно и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Лидокаин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Перед внутримышечной инъекцией с использованием лидокаина необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует применять с осторожностью:

Период грудного вскармливания.

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

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цефтриаксон + Сульбактам необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Цефтриаксон + Сульбактам 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.

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

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Цефтриаксон + Сульбактам возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии, нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 стандартные 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 прекращения 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 + Сульбактам не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы 4.3, 4.5, 4.8).

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.

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)

У некоторых пациентов с инфекцией, вызванной спирохетами, может развиться 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 препаратом Цефтриаксон + Сульбактам у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат Цефтриаксон + Сульбактам может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию.

Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными методами, поэтому в ходе терапии препаратом Цефтриаксон + Сульбактам 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.

Содержание натрия

Препарат содержит 5,7 ммоль (132,2 мг) натрия в 1 флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При одновременном применении больших доз цефтриаксона и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоринами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови. Употребление алкоголя после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией.

Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспоринам. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

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 + Сульбактам для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении цефтриаксона 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 цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослого человека и плазмы пуповинной крови новорожденного свидетельствуют о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы 4.2., 4.3.).

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии препаратом Цефтриаксон + Сульбактам 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 + Сульбактам.

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*.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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.

Сульбактам проникает в грудное молоко. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном и сульбактамом, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая профиль нежелательных реакций, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенное внимание и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными на фоне терапии цефтриаксоном в клинических исследованиях, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (в т.ч. гемолитическая), лейкопения, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, гранулоцитопения, базофилия, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени, агранулоцитоз, коагулопатия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны иммунной системы: жар или озноб, анафилактические или анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм), сыпь, зуд, аллергический дерматит, крапивница, отеки, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, аллергический пневмонит, сывороточная болезнь.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: абдоминальная боль, диарея, неоформленный стул, тошнота, рвота, нарушение вкуса, диспепсия, вздутие живота, стоматит, глоссит, панкреатит, псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холелитиаз, «сладж-феномен» желчного пузыря, желтуха.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: микозы половых органов, олигурия, вагинит, нефролитиаз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: при внутривенном введении – флебит, болезненность, уплотнение по ходу вены, реакции в месте введения, повышение температуры тела, отеки, озноб; при внутримышечном введении – болезненность, ощущение тепла, стянутости или уплотнение в месте введения, флебит, реакции в месте введения, повышение температуры тела, отеки, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, наличие осадка в моче, глюкозурия, гематурия.

Прочие: повышенное потоотделение, «приливы» крови, носовое кровотечение, ощущение сердцебиения, образование преципитатов в легких.

Описание отдельных нежелательных реакций

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.

Инфекции и инвазии: суперинфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, гиперчувствительность, реакция Яриша-Герксгеймера.

Нарушения со стороны нервной системы: энцефалопатия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При применении цефалоспоринов, включая цефтриаксон, особенно в высоких дозах, у пациентов с почечной недостаточностью и дополнительными предрасполагающими факторами, такими как пожилой возраст и существующие заболевания центральной нервной системы, отмечались случаи обратимой энцефалопатии.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Известны также следующие нежелательные реакции: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия.

Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция было проведено два исследования в условиях *in vitro* (одно с использованием плазмы 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 внутривенно 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 внутривенно и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном.

Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза − риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Неврологические нарушения, включая судороги, тошнота, рвота и диарея.

Лечение

Симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические эффекты

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ: J01DD54.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинированный препарат.

Цефтриаксон полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран.

Сульбактам - производное основного ядра пенициллина. Является необратимым ингибитором бета-лактамаз, которые выделяются микроорганизмами, устойчивыми к бета-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

лактамным антибиотикам; предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов под действием бета-лактамаз устойчивых микроорганизмов; связываясь с пенициллинсвязывающими белками, проявляет синергизм при одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоринами.

Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter spp*.) Сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, поэтому комбинация Цефтриаксон + Сульбактам часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефтриаксон.

Комбинация цефтриаксон + [сульбактам] активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефтриаксону, и действует синергидно (снижает до 4 раз минимальную подавляющую концентрацию (МПК) комбинации по сравнению с цефтриаксоном).

Активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамотрицательных аэробов: *Acinetobacter lwoffli, Acinetobacter anitratus*, Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans, Borrelia burgdorferi, Capnocytophaga spp., Citrobacter diversus, Citrobacter freundii**, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes*, Enterobacter cloacae*, Enterobacter spp.*, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebssiella oxytoca, Klebssiella pneumoniae**, Moraxella catarrhalis, Moraxella osloensis, Moraxella spp., Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*, Proteus penneri*, Pseudomonas fluorences*, Pseudomonas spp., Providencia spp.,* в т.ч. *Providencia rettgeri*, Salmonella spp. (нетифоидные), Salmonella typhi, Serratia spp.*,* в т.ч. *Serratia marcescens*, Shigella spp., Vibrio spp., Yersinia spp.,* в т.ч. *Yersinia enterocolitica.*

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

** некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования целого ряда плазмидоопосредованных бета-лактамаз.

Ряд штаммов вышеперечисленных микроорганизмов, которые проявляют устойчивость к другим антибиотикам, таким как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro.* Клинические штаммы *Pseudomonas aerugenosa* устойчивы к цефтриаксону.

Грамположительнхе аэробов: *Staphylococcus aureus* (в том числе штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-отрицательные), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

гемолитические стрептококки группы B), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.* группы viridians.

Примечание: метициллин-устойчивые *Staphylococcus spp*. резистентны к цефалоспоринам, в т.ч. к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difflcile*), *Fusobacterium spp.* (в т.ч. *Fusobacterium nucleatum*), *Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*

* некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования бета-лактамаз.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация после однократного внутримышечного введения в дозе 1 г составляет приблизительно 81 мг/л, и достигается через 2 – 3 часа после введения, в то время как у сульбактама она составляет 6,24 мг/л, и достигается приблизительно через 1 ч после введения.

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для цефтриаксона после внутримышечного введения такая же, как после внутривенного введения эквивалентной дозы, что указывает на 100 % биодоступность после внутримышечного введения.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7 – 12 л, а сульбактама – 18 – 27,6 л.

Цефтриаксон и сульбактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая асцитическую жидкость, спинномозговую жидкость (у пациентов с воспалением мозговых оболочек), мочу, слюну, миндалины, кожу, фаллопиевы трубы, яичники, матку, легкие, кости, желчь, желчный пузырь, аппендикс. Препарат проникает через плацентарный барьер.

Цефтриаксон на 70 – 90 %, сульбактам на 38 % обратимо связываются с белками плазмы.

Проникновение в спинномозговую жидкость: у новорожденных и у детей при воспалении мозговой оболочки цефтриаксон проникает в ликвор, при этом, в случае бактериального менингита, в среднем, 17 % от концентрации цефтриаксона в плазме диффундирует в спинномозговую жидкость, 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 концентрации в спинномозговой жидкости превышает 1,4 мг/л. У взрослых больных менингитом через 2 – 24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространённых возбудителей менингита.

Биотрансформация

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры.

Элиминация

Период полувыведения (T1/2) сульбактама составляет, в среднем, около 1 часа, цефтриаксона – около 8 часов. Плазменный клиренс цефтриаксона – 10 – 20 мл/мин, почечный клиренс – 5 – 12 мл/мин.

Примерно 84 % дозы сульбактама и 50 – 60 % дозы цефтриаксона выводится почками в неизменном виде, остальная часть цефтриаксона экскретируется с желчью в кишечник.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечено. При введении препарата каждые 8 – 12 часов кумуляция не наблюдалась.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона меняется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение T1/2. Если нарушена функция только почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена функция только печени, возрастает выведение почками.

У пациентов с различной степенью нарушений функции почек выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение T1/2 сульбактама (до 9,7 ч). Гемодиализ вызывал значительные изменения периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

Дети

У новорожденных детей почками выводится около 70 % введенной дозы цефтриаксона. У детей в первые 8 дней жизни период полувыведения, в среднем, в 2 – 3 раза больше, чем у взрослых пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Раствор цефтриаксона + [сульбактама] не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными препаратами.

Фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (в т.ч. раствор Хартмана и Рингера) – возможно образование преципитатов. Нельзя использовать препарат Цефтриаксон + Сульбактам внутривенно 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 применение препарата Цефтриаксон + Сульбактам внутривенно и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон в оригинальной упаковке (пачка картонная) для защиты от света, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1000 мг + 500 мг действующих веществ во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренный пробкой резиновой медицинской (на основе бутилкаучука), обжатый колпачком комбинированным из алюминия и пластмассы.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона хром-эрзац или картона целлюлозного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление растворов препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Для внутримышечного введения: содержимое флакона (1,5 г) растворяют в 3,5 мл воды для инъекций или 1 % растворе лидокаина. После приготовления каждый мл раствора содержит около 250 мг в пересчете на цефтриаксон.

При необходимости можно использовать более разбавленный раствор.

Для внутривенного введения: содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций. После приготовления каждый мл раствора содержит около 100 мг в пересчете на цефтриаксон.

Для внутривенной инфузии растворяют 2 г цефтриаксона (1 г сульбактама) в 40 мл одного из следующих растворов, не содержащих кальция (0,9% раствор натрия хлорида, 5% или 10% раствор декстрозы, 6% раствор декстрана в 5% растворе декстрозы).

Восстановленный раствор: прозрачная от светло-желтого до желтого цвета жидкость. В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Фарм-Инновации»

214000, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Большая Советская, д. 28/16, каб. 1

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Фарм-Инновации»

214501, Смоленская область, Смоленский район, д. Михновка, дом 1, пом.1

Тел./факс. (4812) 64-53-82, (4812) 64-53-84 E-mail: farminn@farminn.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата Цефтриаксон + Сульбактам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/