ЛП-№(008944)-(РГ-RU) от 20.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефтриаксон + Сульбактам, 1 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТА5

Действующие вещества: цефтриаксон + [сульбактам].
Каждый флакон содержит 1 г цефтриаксона (в виде натриевой соли трисесквигидрата) и 0,5 г сульбактама (в виде натриевой соли).
Вещества, наличие которых 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.
Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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.

Цефтриаксон + Сульбактам показан к применению для профилактики:

- послеоперационных инфекций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 пациентам 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 ≥50 кг:
Обычная доза составляет 1-2 г цефтриаксона (0,5-1 г сульбактама) один раз в сутки (каждые 24 часа) или разделенная на два введения (каждые 12 ч).
В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточная доза может быть увеличена до 4 г.
Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.
Продолжительность лечения зависит от течения заболевания.
Болезнь Лайма (боррелиоз)
Взрослым и детям назначают 50 мг/кг цефтриаксона один раз в сутки в течение 14 дней. Максимальная суточная доза – 2 г.
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, см. раздел «Способ применения и дозы») введение препарата цефтриаксон + [сульбактам] и одного из препаратов из группы 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.
Острый средний отит
Взрослым рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 1-2 г. Согласно ограниченным данным, в тяжелых случаях или при неэффективности предыдущей терапии, цефтриаксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста
Пациентам пожилого и старческого возраста назначают обычные дозы, предназначенные для взрослых, без поправок на возраст при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости в уменьшении дозы, если функция печени остается нормальной. В случаях хронической почечной недостаточности с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

клиренсом креатинина (КК) менее 15 мл/мин суточная доза препарата не должна превышать 2 г цефтриаксона и 1 г сульбактама.

Пациенты с нарушением функции печени
У пациентов с нарушением функции печени нет необходимости в уменьшении дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

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. раздел 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 массы тела (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).

Бактериальный менингит
При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение назначают с дозы 100 мг/кг цефтриаксона (но не более 4 г) один раз в сутки (50 мг/кг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.
Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно! (см. подраздел 4.3).

Для внутривенного введения
Раствор вводят медленно в течение 2-4 минут, предпочтительно в крупную вену.

Для внутривенной инфузии
Раствор вводят в течение 30 минут.
Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг цефтриаксона или выше следует вводить капельно в течение 30 минут.
Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии (см. разделы 4.3 и 4.4). 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.
Поэтому при внутривенном введении препарат Цефтриаксон + Сульбактам не следует смешивать или одновременно вводить 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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 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

Внутривенное введение раствора цефтриаксон + [сульбактам], содержащего лидокаин, запрещено.
Перед внутримышечной инъекцией с использованием лидокаина необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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*

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,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 (1г 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, Цефтриаксон + Сульбактам не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Дети

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе 4.2. Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам, цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.
Препарат Цефтриаксон + Сульбактам нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, её следует иметь ввиду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания 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

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

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: часто – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нечасто – гранулоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая), коагулопатия; частота неизвестна – тромбоцитоз, нейтропения, агранулоцитоз, увеличение (уменьшение) тромбопластинового и протромбинового времени, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, базофилия.
Нарушения со стороны иммунной системы: часто – сыпь; нечасто – зуд, кожные реакции, гиперчувствительность; редко – крапивница; частота неизвестна – жар или озноб, анафилактические или анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм), аллергический дерматит, отеки, экссудативная мультиформная эритема, реакция Яриша-Герксгеймера, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, аллергический пневмонит, сывороточная болезнь, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; частота неизвестна – судороги, вертиго, обратимая энцефалопатия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.
Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, неоформленный стул; нечасто – тошнота, рвота; частота неизвестна – снижение аппетита, метеоризм, абдоминальная боль, нарушение вкуса, диспепсия, стоматит, глоссит, панкреатит, псевдомембранозный колит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)); частота неизвестна – холелитиаз, «сладж-феномен» желчного пузыря, желтуха, повышение концентрации билирубина.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – микозы половых органов; редко – гематурия, глюкозурия; частота неизвестна – интерстициальный нефрит, олигурия, вагинит, нефролитиаз.
Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – флебит, боль в месте введения, уплотнение по ходу вены, реакции в месте введения, повышение температуры тела; редко – отеки, озноб.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение концентрации креатинина в крови; частота неизвестна – гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, наличие осадка в моче, глюкозурия, гематурия.
Прочие: частота неизвестна – 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.
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/мл). Восстановление цефтриаксона из плазмы снижалось при концентрациях кальция ≥6 мМ (24 мг/мл) в плазме взрослых или ≥4 мМ (16 мг/мл) 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.
Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

Сообщение о подозреваемых 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения
Код АТХ: J01DD63

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинированный препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Цефтриаксон является полусинтетическим цефалоспориновым антибиотиком III поколения с широким спектром 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-лактамным антибиотикам; предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов под действием бета-лактамаз устойчивых микроорганизмов; связываясь с пенициллинсвязывающими белками, проявляется синергизм при одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоринами.

Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляет *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) комбинацию по сравнению с цефтриаксоном).

Активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамотрицательные аэробы

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

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

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования целого ряда плазмидоопосредованных β-лактамаз.

Ряд штаммов вышеуказанных 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 aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (в том числе штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-отрицательные), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы A), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитические стрептококки, группы B), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.* группы *viridans*.

Примечание: метициллин-устойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Listeria monocytogenes также устойчивы.
Анаэробные микроорганизмы
Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp*. (кроме *Clostridium difficile*), *Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*
* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения 1 г цефтриаксона 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 час 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 связывается 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 превышают 1,4 мг/л. У взрослых больных менингитом через 2-24 часа после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Биотрансформация

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

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) сульбактама составляет, в среднем, около 1 часа, цефтриаксона – около 8 часов. Плазменный клиренс цефтриаксона – 10-20 мл/мин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 небольшое увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$). 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 $T_{1/2}$ 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

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Раствор препарата цефтриаксон + [сульбактам] 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.
Приготовленный раствор необходимо использовать немедленно. Неиспользованный раствор препарата подлежит утилизации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке/коробке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 г + 0,5 г действующих веществ (цефтриаксон + сульбактам) во флакон вместимостью 10 мл из бесцветного стекла марки НС-1 или НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично укупоренный пробкой резиновой на основе бутилкаучука или пробкой резиновой бромбутиловой, обжатый алюминиевым или комбинированным (алюминиево-пластиковым) колпачком типа «flip-off».
На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.
По 1 флакону с препаратом и листком-вкладышем помещают в индивидуальную пачку из картона.
По 10 флаконов с препаратом и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 50 флаконов с препаратом и равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона (для стационаров).
На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.
Не все размеры упаковки могут быть доступны для реализации.

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

Только для однократного использования.

Правила приготовления растворов

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 (1,5 г) 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 кальций:
– 0,9 % раствор натрия хлорида,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– 5 % или 10% раствор декстрозы,
– 6 % раствор декстрана в 5 % растворе декстрозы.

Препарат после растворения представляет собой прозрачный, от бесцветного до желтого цвета раствор.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»
129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.
Тел. + 7 (499) 189-63-25

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»
129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.
Тел. + 7 (499) 189-63-25

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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