

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Медаксон, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон.

Каждый флакон содержит 1 г цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия).

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Медаксон показан к применению у взрослых и детей, в том числе новорожденных.

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 путей, включая гонорею.

Периоперационная профилактика инфекций.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Стандартный режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет >50 кг: по 1–2 г один раз в сутки (каждые 24 часа). В тяжелых 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 Медаксон следует продолжать пациентам 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.

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 пенициллиназонообразующими штаммами)

Однократное внутримышечное введение 250 мг цефтриаксона 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 Медаксон 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 Медаксон однократно за 30–90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное, но раздельное, введение препарата Медаксон и одного из 5- нитроимидазолов, например, орнидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Медаксон 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 Медаксон после окончания диализа не требуется.

У пациентов, находящихся на диализе, суточная доза препарата Медаксон не должна превышать 2 г.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью

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

Дети

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

При назначении препарата Медаксон 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.

Медаксон 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.).

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 influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Способ применения

Внутривенно, внутримышечно.

Внутримышечная инъекция

Приготовленный раствор препарата Медаксон вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодица). Рекомендуются вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

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

Внутривенная инъекция

Приготовленный раствор препарата Медаксон вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутривенная инфузия

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут.

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.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Медаксон 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 Медаксон и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Поэтому при внутривенном введении препарат Медаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения (см. разделы 4.3, 4.4, 6.2.).

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных

кальцийсодержащих препаратов или взаимодействия цефтриаксона для внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (для внутривенного или перорального применения).

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону, цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.
- Недоношенные дети в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст).
- 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. разделы 4.4 и 6.2).

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 и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел 4.8).
- Перед внутримышечной инъекцией 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять в период лактации (см. раздел 4.6), а также при нетяжелых реакциях гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Гиперчувствительность

Как и при применении других β -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы

серьезные реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Медаксон необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Медаксон 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.

Тяжелые кожные реакции

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 Медаксон 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 потребуются 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, цефтриаксон 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 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 ферментными методами, поэтому в ходе терапии цефтриаксоном 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.

Вспомогательные вещества

В 1 г препарата Медаксон содержится 3,6 ммоль натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Медаксон у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе 4.2. Исследования показали, что, подобно другим цефалоспорином, цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Препарат Медаксон нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействия 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 цефалоспорином, 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 цефалоспорином. 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 Медаксон 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 Медаксон 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 цефтриаксоном повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Медаксон.

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*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодородность 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. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, 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

Нет данных, свидетельствующих о влиянии на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время лечения цефтриаксоном следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения, головной боли и мышечных судорог и других нежелательных реакций (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные явления перечисляются далее по классам систем органов и частоте. Частоты определяются следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	микозы половых органов	нечасто
	псевдомембранный колит	редко
	суперинфекция	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и	эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения	часто
	гранулоцитопения, анемия, коагулопатия	нечасто

лимфатической системы	увеличение протромбинового времени*, гемолитическая анемия*; Описаны отдельные случаи агранулоцитоза* (<500 клеток/мл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	анафилактический шок*, гиперчувствительность*, реакция Яриша-Герксгеймера*, анафилактические или анафилактоидные реакции*	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение	нечасто
	судороги*, 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 (ЦНС), отмечались случаи обратимой энцефалопатии	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	синдром Коуниса (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго*	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, неоформленный стул	часто
	тошнота, рвота	нечасто
	панкреатит*, стоматит*, глоссит*	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ))	часто
	образование преципитатов кальциевых солей ¹ цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой*,	частота неизвестна

	билирубиновая энцефалопатия*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	часто
	зуд	нечасто
	крапивница	редко
	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-синдром)*	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	гематурия, глюкозурия	редко
	олигурия*	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	флебит, реакции в месте введения, повышение температуры тела	нечасто
	отеки, озноб	редко
	в редких случаях флебит после внутривенного введения*. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	увеличение концентрации креатинина в крови	нечасто

* На основании пострегистрационного наблюдения

¹ – Для 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).

Описание отдельных нежелательных реакций

Цефтриаксон с концентрацией 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 лёгких 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 4.4).

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 препаратом Медаксон.

Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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)

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

Телефон: +7 (499) 578-06-70; +7 (499) 578-02-20.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Цефтриаксон

При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снизят концентрации препарата. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

Лидокаин

При передозировке лидокаина токсические реакции наблюдаются главным образом со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы. При этом токсичность со стороны ЦНС прогрессирует, таким образом, степень тяжести симптомов нарастает.

При непреднамеренном введении препарата в сосудистое русло указанные далее симптомы возникают немедленно (т.е. через 1-3 минуты), а при передозировке – с задержкой в 20-30 минут.

К ранним симптомам передозировки относятся: зевота, парестезии (в первую очередь вокруг рта), сонливость, возбуждение, головокружение, шум в ушах, гиперактузия, нарушение зрения, дизартрия и атаксия, а также тошнота и рвота.

При интоксикации средней степени тяжести могут присоединяться мышечные судороги или мышечные спазмы, предшествующие генерализованным судорогам. При определенных обстоятельствах за этим может следовать потеря сознания, угнетение

дыхание и кома.

В тяжелых случаях возникают также реакция со стороны сердечно-сосудистой системы (чаще всего только после появления симптомов со стороны центральной нервной системы) в виде падения артериального давления, брадикардии и аритмий.

В случае очень тяжелой интоксикации может наступить полная атриовентрикулярная блокада и остановка сердца.

При появлении признаков острой системной токсичности следует немедленно прекратить введение препарата. Специфического антидота нет. Лечение передозировки симптоматическое. В случае остановки сердца следует немедленно начинать сердечно-легочную реанимацию, в том числе купирование ацидоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения. Код АТХ: J01DD04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактерицидная активность 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 грамотрицательными и грамположительными бактериями. Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов.

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический, группы В), β -гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

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

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter Iwoffti, *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*, *Salmonella* 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 к цефтриаксону 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного внутримышечного введения 1 г цефтриаксона максимальная концентрация в плазме 81 мг/л достигалась в пределах 2 – 3 часов после введения. 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, 150 и 250 мг/л соответственно. После внутримышечной инъекции значения средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равняется 7 – 12 л.

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

После введения в дозе 1 – 2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов его концентрация намного превышает минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

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 оболочки головного и спинного мозга (мозговые оболочки). Проникновение наиболее высоко при воспалении последних. Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 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 (без менингита). Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 – 6 часов после его внутривенного введения.

Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер. Цефтриаксон в малых концентрациях выделяется с грудным молоком (3 – 4 % от концентрации в плазме крови у матери через 4 – 6 часов).

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 цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Линейность (нелинейность)

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

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с легкой или умеренной почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно. Даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения в плазме крови (менее, чем в 2 раза).

Умеренное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения связывания с белками.

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения цефтриаксона не увеличивается в связи с компенсаторным повышением почечного клиренса. Причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата. Наряду с повышением общего клиренса также отмечается увеличение объема распределения.

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов ≥ 65 лет при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности не требуется.

Дети

У новорожденных детей период полувыведения 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 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами. Необходимо раздельное введение.

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

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешивании препарата Медаксон 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 (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

3 года.

Приготовленный раствор

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).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 1,0 г порошка во флаконы бесцветного стекла типа I, вместимостью 10 мл, укупоренные резиновыми пробками и обкатанные алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 100 флаконов (для стационаров) вместе с листком-вкладышем в коробку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Только для однократного использования.

Правила приготовления растворов

Для внутримышечной инъекции: 1 г цефтриаксона растворяют в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина.

Для внутривенной инъекции: 1 г цефтриаксона растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций.

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора разводят 2 г препарата Медаксон 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;
- вода для инъекций.

В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может

варьироваться от бледно-желтого до янтарного. Окраска растворов не влияет на эффективность и переносимость препарата.

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 установленные 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Кипр

Медокеми Лтд.

Кипр, 3011, Лимассол, ул. Константинополеос, 1-10.

Тел.: 8-10-357-25-867-600

Факс: 8-10-357-25-560-863

e-mail: office@medochemie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «МедСерв»

127006, г. Москва, Долгоруковская ул., д.35, оф. IV.

Тел.: +7(499) 973-06-06

e-mail: pharmacovigilance@medochemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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