

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефтриаксон, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Цефтриаксон, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон.

Цефтриаксон, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 250 мг цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия гемигептагидрата).

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

Цефтриаксон, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 500 мг цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия гемигептагидрата).

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

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

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями:

- сепсиса;
- менингита;
- диссеминированной болезни Лайма (II и III стадии заболевания);
- инфекций органов брюшной полости (перитонита, инфекций желчных путей и желудочно-кишечного тракта);
- инфекций костей и суставов;
- инфекций кожи и мягких тканей, а также раневых инфекций;
- инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом;
- инфекций почек и мочевыводящих путей;

- инфекций дыхательных путей, особенно пневмонии, и инфекций ЛОР-органов;
 - инфекций половых органов, включая гонорею.
- Периоперационная профилактика развития инфекций.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Стандартный режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥ 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 цефтриаксона 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 пенициллиназонеобразующими штаммами)

Однократное внутримышечное введение 250 мг цефтриаксона взрослым пациентам и детям старше 12 лет с массой тела ≥ 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, цефтриаксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Периоперационная профилактика инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1-2 г цефтриаксона однократно за 30-90 минут до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение цефтриаксона и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости корректировать дозу цефтриаксона при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза цефтриаксона 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 цефтриаксона после окончания диализа не требуется.

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

Пациенты с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

При назначении цефтриаксона один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- новорожденные (до 14 дней): 20-50 мг/кг массы тела один раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела;
- новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): 20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки;
- детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых.

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

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел 4.3).

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить внутривенно капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один 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 Цефтриаксон вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодицу). Рекомендуется 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 Цефтриаксон 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 внутривенно капельно в течение не менее 30 минут.

Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

При приготовлении растворов цефтриаксона для внутривенного введения и их последующего разведения нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может также происходить при внутривенном введении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя вводить цефтриаксон внутривенно 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 4.3, 4.4 и 6.2).

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии 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

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

Гиперчувствительность к цефалоспорином.

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим бета-лактамам 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.* 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, 4.4, 4.5, 4.8, 6.2). Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках 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. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел 4.8).

Лидокаин

Перед проведением внутримышечной инъекции цефтриаксона с использованием лидокаина необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину, которые 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

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

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других бета-лактамов 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 цефтриаксоном необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии цефтриаксоном необходимо установить, наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

При применении цефтриаксона 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 (см. раздел 4.8).

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении цефтриаксоном возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе и 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*, различной степени тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстого кишечника и провоцирует рост *Clostridium difficile*. В свою очередь, этот патогенный микроорганизм образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Ее штаммы, 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 *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибактериальными препаратами. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *Clostridium difficile*, возможно потребуются отмена текущей, не направленной на *Clostridium difficile*, антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *Clostridium difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекции

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

Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартно рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после прекращения или завершения лечения цефтриаксоном. В случае, если эти изменения 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 назначения цефтриаксона 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 преципитатов, образовавшихся в желчных путях под влиянием цефтриаксона.

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 и других диагностических исследований

При лечении цефтриаксоном 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 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 натрий. В 250 мг цефтриаксона содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть по сути не содержится натрия. В 500 мг цефтриаксона содержится 1,8 ммоль (42 мг) натрия, что эквивалентно 2,1 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия для взрослого, равного 2000 мг. Это 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 цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Цефтриаксон нельзя применять у новорожденных, особенно у 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 цефалоспоридами, 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 цефалоспоридам. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

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, например, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

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

При приготовлении растворов цефтриаксона для внутривенного введения и их последующего разведения нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может также происходить при внутривенном введении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя вводить цефтриаксон 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 внутривенное 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 и 4.3).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное или 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 цефтриаксона на управление транспортными средствами и работу с машинами и механизмами. Однако во время терапии цефтриаксоном следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами (см. раздел 4.8).

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Переносимость препарата обычно очень хорошая.

Инфекции и инвазии	
Нечасто	микозы половых органов
Редко	псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения
Нечасто	гранулоцитопения, анемия, коагулопатия
Нарушения со стороны нервной системы	
Нечасто	головная боль, головокружение
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Синдром Коуниса (см. раздел 4.4.)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Редко	бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	диарея, неоформленный стул
Нечасто	тошнота, рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	преходящее повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	сыпь
Нечасто	кожный зуд
Редко	крапивница
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Редко	гематурия, глюкозурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Нечасто	флебит, боль в месте введения, повышение температуры
Редко	отеки, озноб
Лабораторные и инструментальные данные	
Нечасто	увеличение концентрации креатинина в крови

Пострегистрационное наблюдение

Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона. Определение их частоты встречаемости и наличия связи именно с применением цефтриаксона не всегда возможно из-за невозможности установить точный размер популяции пациентов.

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

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: увеличение тромбопластинового и протромбинового времени, гемолитическая анемия. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: судороги, энцефалопатия.

При применении цефалоспоринов, включая цефтриаксон, 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 органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Инфекционные и паразитарные заболевания: суперинфекции.

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

Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция было проведено два исследования в условиях *in vitro* (одно с использованием плазмы 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 разное 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 (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. Данная нежелательная реакция носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном.

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

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)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Цефтриаксон

Тошнота, рвота и диарея.

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, гиперакузия, 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 дыхания и кома. В тяжелых случаях возникают также реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (чаще всего только после появления симптомов со стороны ЦНС) в виде падения артериального давления, брадикардии и аритмий. В случае очень тяжелой интоксикации может наступить полная атриовентрикулярная блокада и остановка сердца.

Лечение

Цефтриаксон

При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снижат концентрации препарата. Специфического антидота нет. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

Лидокаин

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

Спектр антибактериальной активности

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический, группы A), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический, группы B), β -гемолитические стрептококки (группы ни A, ни B), *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 lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter* spp. (прочие)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae***, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas* spp. (прочие)*, *Providencia rettgeri*, *Providencia* spp. (прочие), *Salmonella typhi*, *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 вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных β -лактамаз.

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

Анаэробы: *Bacteroides* spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium* spp. (кроме *Clostridium 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
<i>Метод разведений</i>			
Подавляющая концентрация, мг/л	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Метод дисков</i> (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

Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается 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 однократной внутривенной инфузии 1 г цефтриаксона его концентрация достигала $168,1 \pm 28,2$ мг/л через 30 минут. После однократной внутривенной инфузии 2 г цефтриаксона его концентрация достигала $256,9 \pm 16,8$ мг/л через 30 минут. 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 равен 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 концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, 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 достигает 25 % от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным

менингитом, и только 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками (без менингита). Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается 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 после введения).

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

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 характерна 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 нарушением функции почек или печени легкой или средней степени тяжести фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно. Даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза).

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

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

У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых пациентов.

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. При одновременном применении необходимо их раздельное введение.

При приготовлении растворов цефтриаксона для внутривенного введения и их последующего разведения нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов (см. раздел 4.5). Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может также происходить при внутривенном введении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя вводить цефтриаксон внутривенно 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 (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Приготовленный раствор

Растворы препарата для внутримышечного введения, приготовленные с использованием 1 % раствора лидокаина, следует использовать только свежеприготовленными.

Растворы препарата, приготовленные с использованием воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % и 10 % раствора декстрозы, 0,45 % раствора натрия хлорида + 2,5 % раствора декстрозы, стабильны в течение 72 ч при хранении в холодильнике (от 2 до 8 °C).

Изменение цвета раствора препарата от слегка желтоватого до светло-желтого не влияет на его активность и переносимость.

Растворы препарата, приготовленные с использованием 6 % раствора декстрана в 5 % растворе декстрозы, следует использовать только свежеприготовленными.

С микробиологической точки зрения полученный раствор препарата следует использовать немедленно. Если не использовать немедленно, ответственность за продолжительностью и условиями хранения перед использованием лежит на пользователе.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

250 мг, 500 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными (алюминиево-пластиковыми).

1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество инструкций по применению в коробке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Общим правилом должно быть использование растворов сразу после приготовления.

Приготовление раствора для внутримышечного введения

250 мг или 500 мг препарата растворяют в 2 мл 1 % раствора лидокаина и вводят глубоко в достаточно большую мышцу (например, ягодицу). Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Восстановленный раствор прозрачный, от светло-желтого до желтого цвета.

Раствор, содержащий лидокаин, никогда нельзя вводить внутривенно!

Приготовление раствора для внутривенного болюсного введения

250 мг препарата растворяют в 2,5 мл стерильной воды для инъекций, 500 мг растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций. Вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену или трубку инфузионной системы, если пациент получает совместимые с цефтриаксоном жидкости парентерально.

Восстановленный раствор прозрачный, светло-желтого цвета.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

250 мг или 500 мг препарата растворяют в 10-20 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащего ионы кальция: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % или 10 % раствор декстрозы, 0,45 % раствор натрия хлорида + 2,5 % раствор декстрозы, 6 % раствор декстрана в 5 % растворе декстрозы, вода для инъекций. Продолжительность инфузии - не менее 30 минут.

В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может меняться от слегка желтоватого до светло-желтого. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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