

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

Цефтриаксон, 0,25 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон.

Каждый флакон 0,25 г содержит 0,25 г цефтриаксона (в виде натрия трисесквигидрата).

Каждый флакон 0,5 г содержит 0,5 г цефтриаксона (в виде натрия трисесквигидрата).

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Кристаллический порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета.

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

Препарат Цефтриаксон показан к применению у взрослых, 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 органов, включая гонорею.
- Периоперационная профилактика инфекций.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет массой тела более 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 увеличить 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 пенициллиназонообразующими штаммами)

Однократное введение 250 мг цефтриаксона взрослым пациентам и подросткам старше 12 лет $\geq$ 50 кг только внутримышечно.

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 введение в дозе 1 – 2 г только внутримышечно. 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.

Профилактика послеоперационных осложнений

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1 – 2 г цефтриаксона однократно за 30 – 90 мин 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 пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости корректировать дозу цефтриаксона при условии отсутствия нарушений функций печени. Суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом 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 не должна превышать 2 г.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости корректировать дозу цефтриаксона при условии отсутствия нарушений функций почек.

Пациенты с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью

При сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется тщательно наблюдать за эффективностью и безопасностью применения препарата (см. раздел 5.2).

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 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 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 (ягодица). 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 капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Цефтриаксон 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 и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Поэтому при внутривенном введении препарат Цефтриаксон 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 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 к цефтриаксону или цефалоспорином. Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β-лактамам

антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- 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 с использованием лидокаина, необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять в период лактации, 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

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 β-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамам 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-синдром) (см. раздел 4.8), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными; однако частота данных явлений неизвестна. В случае развития тяжелых кожных реакций следует прекратить применение цефтриаксона и начать соответствующее лечение.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении цефтриаксоном возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии (см. раздел 4.8). 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

При применении цефтриаксона (как и других антибиотиков) возможно развитие суперинфекций.

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 и 6.2).

Панкреатит

У пациентов, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита (см. раздел 4.8), 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 вскоре после начала терапии цефтриаксоном (см. раздел 4.8). JHR обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться с помощью симптоматического лечения. Терапию антибиотиком не следует прекращать при возникновении данной реакции.

Искажение серологических тестов

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.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 3,6 ммоль (82,9 мг) натрия на 1 г цефтриаксона. 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. Препарат Цефтриаксон 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 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 Цефтриаксон для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослого человека и плазмы пуповинной крови новорожденного свидетельствуют о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы 4.2., 4.3.).

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

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 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. 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 и других нежелательных реакций (см. раздел 4.8), которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<i>Инфекции и инвазии</i>	микозы половых органов	нечасто
	псевдомембранозный колит	редко
	суперинфекции*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения	часто
	гранулоцитопения, анемия, коагулопатия	нечасто
	увеличение тромбопластинового и протромбинового времени*, гемолитическая анемия*; Описаны	частота неизвестна

	отдельные случаи агранулоцитоза* (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	анафилактический шок*, гиперчувствительность*, реакция Яриша-Герксгеймера*, анафилактические или анафилактоидные реакции*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	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
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	вертиго*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	синдром Коуниса (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	бронхоспазм	нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	диарея, неоформленный стул	часто
	тошнота, рвота	нечасто
	панкреатит*, стоматит*, глоссит*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и</i>	повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ),	часто

<i>желчевыводящих путей</i>	аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)	
	образование преципитатов кальциевых солей ¹ цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой*, билирубиновая энцефалопатия*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	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
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	гематурия, глюкозурия	редко
	олигурия*	частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	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
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	увеличение концентрации креатинина в крови	нечасто

* На основании пострегистрационного наблюдения.

¹ – 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 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 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

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://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 наблюдались главным образом со стороны 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 аритмии.

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

При появлении признаков острой системной токсичности 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 A), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический, группы B), β -гемолитические стрептококки (группы не A, ни B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примечание. Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, 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
<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

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.

Нарушение функции почек или печени

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) (см. раздел 4.2).

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 (см. раздел 4.2). 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. Необходимо раздельное введение.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата Цефтриаксон для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешивании препарата Цефтриаксон 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 (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления раствор хранить при температуре ниже 30 °С не более 6 ч; в холодильнике (2 – 8 °С) – не более 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке).

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,25 г, 0,5 г или 1 г цефтриаксона во флаконы из бесцветного стекла II гидролитического класса вместимостью 10 мл. Флакон герметично укупоривают резиновой пробкой из бутилкаучука и обжимают алюминиевым колпачком или комбинированным колпачком из алюминия и пластмассы из полипропилена. На колпачок допускается нанесение логотипа производителя.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10, 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с 5–10 листками-вкладышами помещают в коробку из картона.

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

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

Только для однократного использования.

Правила приготовления растворов

Для внутримышечной инъекции: 1 г цефтриаксона растворяют в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина, а 500 мг и 250 мг цефтриаксона растворяют в 2 мл 1 % раствора лидокаина.

Для внутривенной инъекции: 1 г цефтриаксона растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций, 500 мг цефтриаксона растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций, 250 мг цефтриаксона растворяют в 2,5 мл стерильной воды для инъекций.

Для внутривенной инфузии: 2 г цефтриаксона разводят 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.

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

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002095)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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