

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон 0,5 г или 1,0 г (в виде цефтриаксона натриевой соли).

Вещество, наличие которого надо учитывать в составе препарата:

Один флакон Цефтриаксона 0,5 г содержит 1,8 ммоль ($\approx 41,5$ мг) натрия.

Один флакон Цефтриаксона 1,0 г содержит 3,6 ммоль (≈ 83 мг) натрия.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Почти белый или желтоватый кристаллический порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Цефтриаксон применяется для лечения следующих инфекций у взрослых и детей, включая доношенных новорожденных:

- бактериальные менингиты;
- негоспитальные и госпитальные пневмонии;
- острый средний отит;
- инфекции брюшной полости;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции костей и суставов;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- гонорея;
- сифилис;
- бактериальный эндокардит.

Препарат может быть использован:

- для лечения обострения хронических обструктивных болезней легких у взрослых;
- для лечения диссеминированного боррелиоза Лайма ранней (II) и поздней (III) стадии у взрослых и детей, включая новорожденных с 15 дня жизни;
- для предоперационной профилактики хирургической инфекции;
- для лечения пациентов с нейтропенией и лихорадкой, которая предположительно связана с бактериальной инфекцией;
- в лечении пациентов с бактериемией, которая развилась при инфекциях, перечисленных выше.

Цефтриаксон можно назначать совместно с другими антибактериальными препаратами, когда возможный диапазон этиологических факторов не соответствует спектру его действия (см. раздел 4.4).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза зависит от типа, локализации и тяжести инфекции, чувствительности возбудителя, от возраста пациента и состояния функций его печени и почек.

Дозы, указанные в таблицах, приведенных ниже, являются рекомендованными дозами для применения при этих показаниях. В особенно тяжелых случаях следует рассматривать целесообразность назначения самых высоких доз из указанных диапазонов.

Взрослые и дети старше 12 лет (масса тела ≥ 50 кг)

Доза*	Кратность применения**	Показания
1-2 г	1 раз в сутки	Негоспитальные пневмонии Обострение хронических обструктивных болезней легких Интраабдоминальные инфекции Осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит)
2 г	1 раз в сутки	Внутрибольничные пневмонии Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции костей и суставов
2-4 г	1 раз в сутки	Пациенты с нейтропенией и лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией Бактериальный эндокардит Бактериальный менингит

*При установленной бактериемии рассматриваются наиболее высокие дозы из приведенного диапазона.

**При назначении препарата в дозе более чем 2 г в сутки рассматривается возможность применения препарата 2 раза в сутки.

Показания для взрослых и детей старше 12 лет (≥ 50 кг), которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит: как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 1-2 г. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций: однократное введение перед операцией в дозе 2 г.

Гонорея: однократное введение в дозе 0,5 г.

Сифилис: рекомендованные дозы 0,5 г или 1 г один раз в день, увеличивают до 2 г один раз в день при нейросифилисе, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Диссеминированный Лайм-боррелиоз (ранняя (II) и поздняя (III) стадия): применять в дозе 2 г один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Особые группы пациентов

Применение у лиц пожилого возраста: при условии нормального функционирования почек и печени коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени: имеющиеся данные не указывают на необходимость коррекции дозы цефтриаксона при легком или умеренном нарушении функции печени при условии нормальной функции почек. Исследования по применению препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились (см. раздел 5.2).

Применение у пациентов с нарушением функции почек: имеющиеся данные не указывают на необходимость коррекции дозы цефтриаксона у пациентов с нарушениями функции почек при условии, что функция печени не нарушена. В случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин) доза цефтриаксона не должна превышать 2 г в сутки. У пациентов, находящихся на диализе, дополнительного введения препарата после процедуры не требуется. Цефтриаксон не выводится путем перитонеального гемодиализа. Необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата.

Применение у пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью: при применении цефтриаксона у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата.

Дети

Новорожденные, младенцы и дети от 15 дней до 12 лет (< 50 кг)

Доза*	Кратность применения**	Показания
50-80 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Интраабдоминальная инфекция Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) Негоспитальная пневмония Госпитальная пневмония
50-100 мг/кг массы тела (максимальная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции костей и суставов Пациентам с нейтропенией с лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией
80-100 мг/кг массы тела (максимальная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный менингит
100 мг/кг массы тела (максимальная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный эндокардит

*При установленной бактериемии рассматриваются наиболее высокие дозы из приведенного диапазона.

**При назначении дозы более чем 2 г в сутки рассматривается возможность применения препарата 2 раза в сутки.

Показания для новорожденных, младенцев и детей от 15 дней до 12 лет (< 50 кг), которые требуют специального режима введения препарата

Острый средний отит: как правило, достаточно однократного внутримышечного введения лекарственного препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций: однократное введение перед операцией в дозе 50-80 мг/кг массы тела.

Сифилис: рекомендованные дозы 75-100 мг/кг массы тела один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Диссеминированный Лайм-боррелиоз (ранняя (II) и поздняя (III) стадия): применять в дозе 50-80 мг/кг массы тела один раз в сутки на протяжении 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Новорожденные в возрасте 0-14 дней

Цефтриаксон противопоказан недоношенным новорожденным в возрасте до 41 недели (гестационный возраст + хронологический возраст).

Доза*	Кратность применения	Показания
25-50 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Интраабдоминальные инфекции Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) Негоспитальные пневмонии Госпитальные пневмонии Инфекции костей и суставов Пациентам с нейтропенией и лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией
50 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Бактериальный менингит Бактериальный эндокардит

*При установленной бактериемии рассматриваются наиболее высокие дозы из приведенного диапазона. Не превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг массы тела.

Показания для новорожденных в возрасте 0-14 дней, которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит: как правило, достаточно однократного внутримышечного введения лекарственного препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций: однократное введение перед операцией в дозе 20-50 мг/кг массы тела.

Сифилис: рекомендованная доза 50 мг/кг массы тела один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Продолжительность терапии: продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Применение цефтриаксона следует продолжать в течение 48-72 ч после нормализации температуры тела пациента или подтверждения эрадикации возбудителя.

Способ применения

Цефтриаксон следует применять в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 мин (предпочтительный способ введения), внутривенно струйно медленно в течение 5 мин или внутримышечно (глубокие инъекции).

Внутривенное струйное введение следует осуществлять в течение 5 мин предпочтительно в большие вены.

Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у младенцев и детей до 12 лет следует вводить путем инфузии. У новорожденных продолжительность инфузии должна составлять более 60 мин, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии.

Внутримышечное введение следует осуществлять путем глубокой инъекции в крупные мышцы, в одну мышцу вводить не более 1 г. Цефтриаксон следует вводить внутримышечно в случаях, когда ввести препарат внутривенно нет возможности или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента.

При внутримышечных инъекциях сразу же после укола следует оттянуть поршень шприца (не должна появляться кровь), чтобы убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд. Рекомендуется использовать свежеприготовленные растворы.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным при необходимости введения препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов из-за риска образования преципитатов цефтриаксон-кальция в легких и почках (см. раздел 4.3).

Из-за риска образования осадка для растворения цефтриаксона не следует использовать кальцийсодержащие препараты (раствор Рингера, раствор Хартмана). Также возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому не следует смешивать или одновременно применять цефтриаксон и растворы, содержащие кальций (см. разделы 4.3, 4.4, 6.2).

Для предоперационной профилактики хирургических инфекций цефтриаксон следует вводить за 30-90 мин до операции.

Инструкцию по приготовлению растворов для внутривенного и внутримышечного введения смотрите в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефтриаксону, другим цефалоспорином;

- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любой другой тип бета-лактамов антибактериальных препаратов (пенициллины, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе.

Цефтриаксон противопоказан:

- недоношенным новорожденным до постменструального возраста 41 неделя (гестационный возраст + хронологический возраст)*;
- доношенным новорожденным (до 28 дней жизни):

- а) при наличии гипербилирубинемии, желтухи, гипоальбуминемии или ацидоза, состояний, при которых возможно нарушение связывания билирубина*;
- б) если им требуется (или может потребоваться) внутривенное введение кальция или содержащих кальций растворов из-за риска образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы 4.4, 4.8, 6.2).

* Исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснить билирубин из его связи с сывороточным альбумином, что увеличивает риск билирубиновой энцефалопатии у этих пациентов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Как и для других бета-лактамов антибактериальных лекарственных препаратов, были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (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). В случае возникновения тяжелых реакций гиперчувствительности, следует немедленно прекратить лечение цефтриаксоном и предпринять соответствующие неотложные меры.

Перед началом лечения следует выяснить, были ли у пациента тяжелые реакции гиперчувствительности при применении цефтриаксона, других цефалоспоринов или любых других бета-лактамов. С осторожностью следует применять цефтриаксон у пациентов с нетяжелой реакцией гиперчувствительности к другим бета-лактамам препаратам в анамнезе.

Поступали сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)), которые могут быть опасными для жизни или привести к летальному исходу, в связи с лечением цефтриаксоном, однако, частота этих реакций неизвестна (см. раздел 4.8).

Реакция Яриша-Герксхаймера

Некоторые пациенты с инфекциями, вызванными спирохетами, могут испытывать реакцию Яриша-Герксхаймера (JHR) вскоре после начала лечения цефтриаксоном. Эта реакция обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться симптоматическим лечением. При возникновении такой реакции лечение антибиотиками прекращать не следует.

Взаимодействие с препаратами, содержащими кальций

Регистрировались сообщения о случаях со смертельным исходом вследствие осаждения кальций-цефтриаксон преципитатов в легких и почках у недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте менее 1 месяца.

По меньшей мере, в одном из случаев цефтриаксон и кальций были введены в разное время и с помощью разных капельниц. В имеющихся научных данных нет сообщений о подтвержденных внутрисосудистых преципитатах у больных, кроме новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или другие кальцийсодержащие продукты.

Исследования *in vitro* показали, что новорожденные имеют повышенный риск образования преципитатов цефтриаксона с кальцием по сравнению с другими возрастными группами.

У пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами, даже через разные инфузионные системы или в разных местах инфузии. Тем не менее, пациентам старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие препараты можно вводить последовательно через разные инфузионные системы в разные вены или если инфузионные системы заменены или тщательно промыты между инфузиями физиологическим солевым раствором с целью предупреждения преципитации. У пациентов, требующих продолжительной инфузии кальцийсодержащих препаратов для парентерального питания, следует рассматривать альтернативную антибактериальную терапию, не связанную с риском преципитации. Если использование цефтриаксона признано необходимым у пациентов, нуждающихся в непрерывном парентеральном питании, допускается введение цефтриаксона и препаратов в разных инфузионных системах в разные вены. Кроме того, введение парентерального питания может быть приостановлено на время инфузии цефтриаксона (см. разделы 4.3, 4.8, 5.2, 6.2).

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей установлена для доз, описанных в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения». Исследования показали, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Применение цефтриаксона противопоказано у недоношенных и доношенных новорожденных с риском развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3).

Иммунноопосредованная гемолитическая анемия

Иммунноопосредованная гемолитическая анемия наблюдалась у пациентов, получавших цефалоспорины, включая цефтриаксон (см. раздел 4.8). О случаях тяжелой гемолитической анемии, в том числе фатальных, сообщалось у взрослых пациентов и детей.

При развитии анемии при применении цефтриаксона необходимо исключить анемию, вызванную цефтриаксоном, и отменить препарат до установления этиологии анемии.

Долгосрочное лечение

При длительном лечении следует регулярно проводить развернутый анализ крови.

Колит/чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов

Сообщалось об ассоциированном с антибактериальным препаратом колите и псевдомембранозном колите в случае применения почти всех антибактериальных препаратов, включая цефтриаксон. Степень тяжести колита может варьировать от лёгкой до опасной для

жизни. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых наблюдается диарея во время или после лечения цефтриаксоном (см. раздел 4.8).

Следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии цефтриаксоном и назначении специфического лечения *Clostridium difficile*. В данном случае не следует применять лекарственные препараты, которые подавляют перистальтику.

Как и в случае применения других антибактериальных препаратов на фоне лечения цефтриаксоном могут отмечаться суперинфекции, вызванные нечувствительными микроорганизмами.

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность

При применении цефтриаксона у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата (см. раздел 4.2).

Вмешательство в серологическое тестирование

При применении препарата возможно искажение результатов серологических тестов. Цефалоспорины склонны абсорбироваться на поверхности эритроцитов и вступать в реакцию с антителами, вырабатываемыми против препаратов, результатом чего является ложноположительный тест Кумбса. Препарат, как и другие антибиотики, может приводить к ложноположительным тестам на галактоземию (см. раздел 4.8). Кроме того, ферментные методы определения глюкозы в моче могут давать ложноположительные результаты, поэтому определение глюкозы в моче в период лечения цефтриаксоном следует проводить ферментными методами (см. раздел 4.8).

Антибактериальный спектр

Цефтриаксон обладает ограниченным спектром антибактериальной активности и его применение в качестве монотерапии при лечении определенных типов инфекции может быть недостаточно, кроме случаев, когда возбудитель уже определен (см. раздел 4.2). В случае полимикробных инфекций, когда в число предполагаемых возбудителей входят резистентные к цефтриаксону микроорганизмы, следует рассмотреть необходимость применения дополнительных антибиотиков.

Билиарный литиаз

Во время лечения цефтриаксоном в желчном пузыре может образовываться осадок и затем определяться на УЗИ в виде затемнений. В случае выявления теней при ультразвуковом исследовании желчного пузыря следует учитывать возможность образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона. Тени, которые были обнаружены при эхографии желчного пузыря и ошибочно приняты за камни, более часто наблюдались при введении цефтриаксона в дозах 1 г в сутки и выше.

Особую осторожность следует соблюдать при использовании цефтриаксона у детей. У детей в проспективных исследованиях при внутривенном применении препарата наблюдалась разная частота образования преципитата, в некоторых исследованиях – более 30 %. Частота образования преципитата меньше при проведении медленной инфузии (20-30 мин).

Выпадение в осадок солей кальция цефтриаксона редко проявлялось симптоматически (боль, тошнота и рвота). В этих случаях рекомендуется симптоматическое лечение и прекращение введения цефтриаксона. Преципитация, как правило, является обратимой после прекращения применения цефтриаксона.

Билиарный застой

У пациентов, которым вводили цефтриаксон, описаны единичные случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчевыводящих путей (см. раздел 4.8). Большинство из этих пациентов имели факторы риска застоя в желчевыводящих путях, например лечение в анамнезе, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. Нельзя исключить активирующую или кофакторную роль цефтриаксона в образовании преципитата в желчи. Во время длительного лечения необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует превышать установленные дозы.

Почечный литиаз

Сообщалось о случаях образования камней в почках, которые были обратимыми при прекращении применения цефтриаксона (см. раздел 4.8). В симптоматических случаях следует проводить сонографию. Применение цефтриаксона у пациентов с образованием камней в почках в анамнезе или гиперкальциурией должно рассматриваться врачом на основании индивидуальной оценки риска и пользы.

Энцефалопатия

Были получены сообщения о развитии энцефалопатии при применении цефтриаксона (см. раздел 4.8), особенно у пожилых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2) или заболеваниями центральной нервной системы. При подозрении на цефтриаксон-ассоциированную энцефалопатию (например, снижение уровня сознания, изменение психического состояния, миоклонус, судороги), следует рассмотреть возможность отмены цефтриаксона.

Содержание натрия

Один флакон Цефтриаксона 0,5 г содержит 41,5 мг (1,8 ммоль) натрия, что эквивалентно 2,1 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых. Один флакон Цефтриаксона 1,0 г содержит 83 мг (3,6 ммоль) натрия, что эквивалентно 4,2 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых. Это необходимо принимать во внимание у пациентов, находящихся на диете с низким содержанием натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Кальцийсодержащие разбавители, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, не следует использовать для восстановления Цефтриаксона или для дальнейшего разбавления восстановленного раствора для внутривенного введения, так как может образовываться осадок. Осаждение цефтриаксона-кальция может также произойти, когда цефтриаксон смешивается с растворами, содержащими кальций, в той же самой инфузионной системе для внутривенного введения. Цефтриаксон нельзя вводить одновременно с внутривенными растворами, содержащими кальций, включая непрерывные инфузии, содержащие кальций, такие как парентеральное питание через Y-коннектор. Однако у пациентов, кроме новорожденных, цефтриаксон и растворы, содержащие кальций, могут вводиться последовательно друг за другом, если инфузионные системы тщательно промываются между инфузиями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослых и плазмы пуповинной крови новорожденных показали, что у новорож-

денных отмечался повышенный риск осаждения цефтриаксона-кальция (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 6.2).

Отсутствует информация о взаимодействии между цефтриаксоном и пероральными кальцийсодержащими препаратами или взаимодействиях между цефтриаксоном для внутримышечного введения и кальцийсодержащими препаратами (для внутривенного введения или перорального приема).

Использование цефтриаксона *с пероральными антикоагулянтами* может увеличить антагонистический по отношению к витамину К эффект и риск кровотечений. Следует контролировать международное нормализованное отношение (МНО) во время и после лечения цефтриаксоном.

Аминогликозиды: существуют противоречивые данные о потенциальном повышении нефротоксичности аминогликозидов при совместном использовании с цефалоспорином. В таких случаях следует строго соблюдать рекомендуемый мониторинг концентраций аминогликозидов (и функций почек) в клинической практике.

Нарушения функций почек не наблюдались после одновременного применения больших доз цефтриаксона и сильнодействующих диуретиков (например, фуросемида).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Репродуктивные исследования не показали никаких доказательств неблагоприятного воздействия на мужскую или женскую фертильность.

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Данные по применению цефтриаксона у беременных женщин ограничены. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриональное/фетальное, перинатальное и постнатальное развитие (см. раздел 5.3).

Во время беременности, особенно в первом триместре, Цефтриаксон следует назначать только в том случае, если польза превышает риск.

Кормление грудью

Цефтриаксон выделяется в материнское молоко в низких концентрациях, при терапевтических дозах цефтриаксона никакого воздействия на грудных детей не ожидается. Однако не исключается риск диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек у новорождённых детей. Следует также учитывать возможность сенсibilизации. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении/воздержании от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребёнка и пользу терапии для женщины.

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

Во время лечения цефтриаксоном могут возникать нежелательные эффекты (например, головокружение), которые могут повлиять на способность управлять машинами (см. раздел 4.8). Пациентам следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях на цефтриаксон: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Данные для определения частоты нежелательных реакций цефтриаксона были получены в ходе клинических испытаний.

Для указания частоты использовалась следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто: микоз половых путей; редко: псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4); частота неизвестна: возможна суперинфекция различной локализации, вызванная грибами или другими резистентными микроорганизмами.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нечасто: гранулоцитопения, анемия, коагулопатия; частота неизвестна: агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4), анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок, анафилактоидные реакции, реакция Яриша-Геркסהймера (частота неизвестна) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение; редко: энцефалопатия; частота неизвестна: судороги.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: головокружение.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: неоформленный кал или диарея; нечасто: тошнота, рвота; частота неизвестна: стоматит, глоссит, панкреатит (возможно, вызванный обструкцией желчных протоков).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: увеличение активности ферментов печени в сыворотке крови (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза); частота неизвестна: ядерная желтуха, преципитация цефтриаксона кальциевой соли в желчном пузыре (см. раздел 4.4), гепатит, холестатический гепатит (см. раздел 4.4), обычно обратим после прекращения лечения цефтриаксоном.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: аллергические кожные реакции, такие как макулопапулезная сыпь или экзантема; нечасто: зуд; редко: крапивница; частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4), синдром Лайелла /токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: гематурия, глюкозурия; частота неизвестна: олигурия, преципитат в почках, преимущественно у детей от 3 лет, леченных высокими суточными дозами (80 мг/кг/сут и более) или общими дозами, превышающими 10 г, а также с другими факторами риска, такими как дегидратация или иммобилизация.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: может развиваться флебит и боль в месте инъекции после введения, лихорадка; редко: отек, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение уровня креатинина в сыворотке крови; частота неизвестна: ложноположительный тест Кумбса (см. раздел 4.4), ложноположительный тест на галактоземию (см. раздел 4.4), ложноположительный тест при определении глюкозы в моче (см. раздел 4.4).

Описание отдельных реакций

Инфекции и инвазии

Сообщения о диарее после применения цефтриаксона могут быть связаны с *Clostridium difficile*.

Тактика лечения должна включать введение адекватного количества жидкости и электролитов для восстановления водно-электролитного баланса (см. раздел 4.4).

Взаимодействие с кальцием

Редкие случаи нежелательных тяжелых реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированы у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте < 28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и препараты кальция. У них после вскрытия в лёгких и почках были обнаружены преципитаты цефтриаксон-кальциевой соли. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием малого объёма крови у них и более длительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Зарегистрированы случаи *образования преципитатов в почках*, преимущественно у детей старше 3 лет, получавших большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг/сутки), или при кумулятивной дозе свыше 10 г и имевших дополнительные факторы риска (ограниченное употребление жидкости, дегидратация, ограничение подвижности, постельный режим). Образование преципитатов может сопровождаться симптомами или быть асимптомным, может приводить к почечной недостаточности и анурии. Исчезают после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел 4.4).

Зарегистрированы случаи *образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре*, преимущественно у пациентов, которым препарат вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований цефтриаксона, частота образования преципитатов при внутривенном введении была вариативной – в некоторых исследованиях более 30 %. При медленном введении препарата (в течение 20-30 минут) частота образования преципитатов снижалась. Образование преципитатов обычно протекает бессимптомно, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы, как боль, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После прекращения применения Цефтриаксона образование преципитатов обратимо (см. раздел 4.4).

Сообщения 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, возникающих при применении лекарственного препарата, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, 23-47-32, 23-20-91

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42

Электронная почта: admin@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Кыргызстан

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возможно развитие таких симптомов как тошнота, рвота, диарея.

Лечение

Проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны. Специфический антидот отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия.

Прочие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ: J01DD04.

Механизм действия

Цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Отличается устойчивостью к действию большинства бета-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Клиническая эффективность против определенных возбудителей

Распространенность приобретенной устойчивости может изменяться географически и со временем для отдельных видов, поэтому при лечении тяжелых инфекций необходимо учитывать местную информацию о резистентности возбудителей к цефтриаксону.

Обычно восприимчивые виды
<u>Грамположительные аэробы:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительные к метициллину) ^a <i>Staphylococcus</i> коагулазонегативные (чувствительные к метициллину) ^a <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (группа B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> группы <i>viridans</i>
<u>Грамотрицательные аэробы:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitides</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Treponema pallidum</i>
Виды микроорганизмов, для которых возможна приобретенная резистентность
<u>Грамположительные аэробы:</u> <i>Staphylococcus epidermidis^b</i> <i>Staphylococcus haemolyticus^b</i> <i>Staphylococcus hominis^b</i> <u>Грамотрицательные аэробы:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli^c</i> <i>Klebsiella pneumoniae^c</i> <i>Klebsiella oxytoca^c</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Анаэробы:</u> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Резистентные организмы
<u>Грамположительные аэробы:</u> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <u>Грамотрицательные аэробы:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Анаэробы:</u> <i>Clostridium difficile</i>

Другие:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

Примечание:

a - все метициллин-устойчивые стафилококки устойчивы к цефтриаксону.

b - резистентность > 50 % по меньшей мере в одном регионе.

c – штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного действия, всегда резистентны.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет 81 мг/л и достигается через 2-3 ч после введения. Площади под кривыми время-концентрация в плазме крови после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л. Концентрации значительно выше минимальных ингибирующих концентраций в отношении наиболее значимых возбудителей обнаруживаются в тканях, включая лёгкие, сердце, желчные пути/печень, миндалины, среднее ухо и слизистую оболочку носа, кости и в спинномозговой жидкости, плевральной, простатической и синовиальной жидкости. При повторном введении наблюдается увеличение средней пиковой концентрации (C_{max}) на 8-15 %. Стабильное состояние достигается в большинстве случаев в течение 48-72 ч в зависимости от пути введения.

Проникновение в отдельные ткани. Цефтриаксон проникает через мозговые оболочки. Проницаемость мозговых оболочек для цефтриаксона максимальна, когда они воспалены. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости составляет 25 % от концентрации в плазме крови, при отсутствии менингита - 2 %. Пик концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается приблизительно через 4-6 часов после внутривенного введения. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко в низких концентрациях.

Связывание с белками. Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с ростом концентрации, например, снижаясь с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л.

Биотрансформация

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

Элиминация

Общий клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равен 5-12 мл/мин. 50-60 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками и 40-50 % - в неизменном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона у взрослых составляет около 8 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У новорожденных детей почками выводится около 70 % дозы. У детей первых 8 дней жизни, а также у пациентов старше 75 лет период полувыведения в среднем в 2-3 раза больше, чем у взрослых молодого возраста. У больных с почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение периода полувыведения. Если нарушена только функция почек, повышается выведение с желчью, если нарушена функция печени, увеличивается выведение почками.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона нелинейна, и все основные фармакокинетические параметры, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы, если основаны на общих концентрациях лекарственного препарата, увеличиваясь менее чем пропорционально дозе. Нелинейность обусловлена насыщением связывающих белков плазмы и поэтому наблюдается для общего цефтриаксона в плазме, но не для свободного (несвязанного) цефтриаксона.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Как и в случае других бета-лактамов, фармакокинетико-фармакодинамический индекс, демонстрирующий наилучшую корреляцию с эффективностью *in vivo*, представляет собой долю интервала дозирования, при которой несвязанная концентрация остается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) цефтриаксона для отдельных видов-мишеней (т. е. $\% T > \text{МИК}$).

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования на животных свидетельствуют о том, что высокие дозы кальциевой соли цефтриаксона приводили к образованию конкрементов и осадков в желчном пузыре собак и обезьян, что оказалось обратимым. Исследования на животных не дали никаких доказательств токсичности для репродукции и генотоксичности. Исследования канцерогенности цефтриаксона не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества не используются.

6.2. Несовместимость

Фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, лабеталолом, флуконазолом и аминогликозидами.

Растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя смешивать с другими препаратами или добавлять к ним, за исключением упомянутых в разделе 6.6. В частности, разбавители, содержащие кальций (например, раствор Рингера, раствор Хартмана), не следует использовать для восстановления флаконов с цефтриаксоном или для дальнейшего разбавления восстановленного флакона для внутривенного введения, поскольку может образоваться осадок. Цефтриаксон нельзя смешивать или назначать одновременно с растворами, со-

держащими кальций, включая полное парентеральное питание (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

Если предполагается лечение комбинацией другого антибиотика с цефтриаксоном, введение не должно происходить в одном и том же шприце или в одном и том же растворе для инфузии.

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Рекомендуется применять растворы сразу после приготовления. Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 8 часов при температуре не выше 25 °С и в течение 24 часов при температуре 2-8 °С в защищенном от света месте.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат Цефтриаксон хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения свежеприготовленных растворов описаны в п. 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка:

0,5 г или 1,0 г лекарственного препарата во флаконы из бесцветного стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками или пробками из бромбутилкаучука для инъекций, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными из алюминия и пластмассы.

Вторичная упаковка:

- 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№ 1);
- 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с картонным вкладышем для фиксации флаконов (№ 10);

Для поставок в лечебно-профилактические учреждения:

- 270 флаконов вместе с 10 инструкциями по применению помещают в коробку из картона (№ 270).

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

Инструкция по приготовлению растворов для внутривенного и внутримышечного введения

Для внутримышечной инъекции

1 г растворяют в 3,5 мл воды для инъекций. Раствор следует вводить путем глубокой внутримышечной инъекции, не более 1 г в одну ягодичу.

Концентрация для внутривенных инъекций: 100 мг/мл.

Для внутривенной инъекции

Растворяют 1 г цефтриаксона в 10 мл воды для инъекций.

Концентрация для внутривенных инфузий: 50 мг/мл.

Для приготовления раствора для инфузии

Следует растворить 2 г цефтриаксона в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, свободных от ионов кальция:

- 0,9 % раствор хлорида натрия;
- 0,45 % раствор хлорида натрия + 2,5 % раствор глюкозы;
- 5 % или 10 % раствор глюкозы;
- 6 % раствор декстрана в 5 % растворе глюкозы;
- 6-10 % гидроксипропилированный крахмал.

В зависимости от концентрации внешний вид приготовленных растворов – прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при введении.

Пожалуйста, обратитесь к разделу 4.2 «Способ применения» для получения информации по введению препарата.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

22518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс: +375 (177) 73-56-12, 74-42-80

Электронная почта: market@borimed.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУ №20/06/1019

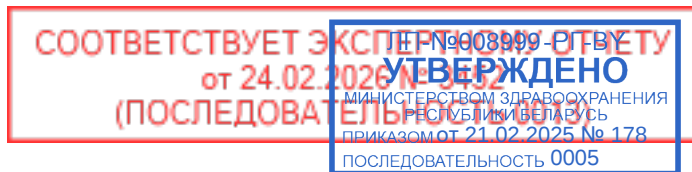
9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 27 сентября 2002 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 08 сентября 2015 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

28.12.2022



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