

## **Состав**

*действующее вещество:* ceftriaxone;

1 флакон содержит цефтриаксона натриевой соли в пересчете на цефтриаксон 0,5 г или 1 г;

*вспомогательные вещества:* отсутствуют.

## **Лекарственная форма**

Порошок для раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* кристаллический порошок почти белого или желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения. Другие b-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефтриаксон. Код АТХ J01D D04.

## **Фармакодинамика**

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения с пролонгированным действием.

*Микробиология.* Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. Цефтриаксон активен *in vitro* в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Цефтриаксон характеризуется очень большой устойчивостью к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориноаз) грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефтриаксон активен в отношении таких микроорганизмов *in vitro* и при клинических инфекциях (см. раздел «Показания»):

*Грамположительные аэробы.* *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Устойчивые к метициллину *Staphylococcus spp.*, резистентные к цефалоспориноам, в том числе к цефтриаксону. Также *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* проявляют устойчивость к цефтриаксону.

*Грамотрицательные аэробы.* *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Carnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (включая *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter* spp. (другие)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее назывались *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (другие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas* spp. (другие)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia* spp. (другие), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (не тифоидные), *Serratia marcescens*\*, *Serratia* spp. (другие)\*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (другие).

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

\*\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования ряда плазмидо-опосредованных  $\beta$ -лактамаз.

*Примечание.* Многие из штаммов вышеуказанных микроорганизмов, имеющих множественную устойчивость к таким антибиотикам как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины I та II поколения, аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в опытах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон эффективен для лечения первичного и вторичного сифилиса. За исключением клинические штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к цефтриаксону.

*Анаэробы.* *Bacteroides* spp. (чувствительные к желчи)\*, *Clostridium* spp. (кроме группы *C. perfringens*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (другие), *Gaffkia anaerobica* (ранее назывались *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования  $\beta$ -лактамаз.

Многие из штаммов *Bacteroides* spp., продуцирующие  $\beta$ -лактамазы (в частности *B. fragilis*), устойчивы к цефтриаксону. Устойчивый *Clostridium difficile*.

Чувствительность к цефтриаксону можно определять методом дисков или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Национальный комитет клинических лабораторных стандартов (НККЛС). Для цефтриаксона НККЛС

установил следующие критерии оценки результатов испытаний:

	Чувствительные	Умеренно чувствительные	Стойкие
Метод разведений Ингибирующая концентрация, мг/л	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$
Метод дисков (диск с 30 мкг цефтриаксона) Диаметр зоны задержки роста, мм	$\geq 21$	20-14	$\leq 13$

Для определения чувствительности микроорганизмов необходимо использовать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые устойчивы при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов.

Вместо стандартов НККЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например DIN и ICS, позволяющие адекватно оценить уровень чувствительности.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика цефтриаксона имеет нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях лекарственного средства, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

*Всасывание.* Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г лекарственного средства составляет 81 мг/л и достигается через 2-3 часа после введения. Разовые внутривенные инфузии 1 г и 2 г лекарственного средства приводят через 30 минут к концентрациям  $168,1 \pm 28,2$  и  $256,9 \pm 16,8$  мг/л соответственно. Площадь под кривой концентрации в плазме крови после внутривенного введения равна таковой после внутримышечного введения. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

*Распределение.* Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. На протяжении более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе легких, сердце, желчевыводящих путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях, в секрете простаты).

После внутривенного введения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации к чувствительным микроорганизмам сохраняются в течение 24 часов.

*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. Благодаря низкой концентрации альбумина в тканевой жидкости доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме крови.

*Проникновение в отдельные ткани.* Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в т.ч. новорожденных. Через 24 часа после введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела (новорожденным и младенцам соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет в среднем 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови, при асептическом менингите - 4 %. У взрослых больных менингитом после введения дозы 50 мг/кг массы тела через 2-24 часа достигаются такие концентрации цефтриаксона в цереброспинальной жидкости, которые во много раз превышают минимальные ингибирующие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях проникает в грудное молоко.

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

*Выведение.* Общий клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 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.

## **Показания**

Цефтриаксон-Дарница применять для лечения инфекций, возбудители которых чувствительны к цефтриаксону:

- инфекции дыхательных путей, особенно пневмония, а также инфекции уха, горла и носа;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта);
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции половых органов, включая гонорею;
- сепсис;
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции;
- инфекции у больных с ослабленной иммунной защитой;
- менингит;
- диссеминированный боррелиоз Лайма (стадии II и III).

Периоперационная профилактика инфекций при хирургических вмешательствах на органах желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, мочевыводящих путей и во время гинекологических процедур, но только в случаях потенциальной или известной контаминации.

При назначении лекарственного средства необходимо придерживаться официальных рекомендаций по антибиотикотерапии и, в частности, рекомендаций по профилактике антибиотикорезистентности.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или любому другому цефалоспоринолу. Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу  $\beta$ -лактамов.

антибактериальных средств (пенициллинам, монобактамам и карбапенемам).

Цефтриаксон противопоказан:

Недоношенным новорожденным в возрасте  $\leq 41$  неделя с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения). В исследованиях *in vitro* было показано, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови, что приводит к возможному риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Доношенным новорожденным (в возрасте  $\leq 28$  дней):

- с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом, поскольку при таких состояниях связывание билирубина, вероятно, нарушено.
- которые требуют (или ожидается, что будут требовать) внутривенного введения лекарственных средств кальция или инфузий кальцийсодержащих растворов, поскольку существует риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Перед внутримышечным введением цефтриаксона следует обязательно исключить наличие противопоказаний к применению лидокаина, если его применять в качестве растворителя (см. раздел «Особенности применения»). См. инструкцию по применению лидокаина, особенно противопоказания.

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, никогда не следует вводить внутривенно.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, не следует использовать для восстановления лекарственного средства во флаконах или для дальнейшего разведения восстановленного раствора для внутривенного введения, поскольку может образоваться преципитат.

Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона также могут образовываться при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе. Цефтриаксон нельзя вводить одновременно с растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, в том числе с кальцийсодержащими растворами для длительных инфузий, такими как растворы для парентерального питания, с помощью Y-образной системы. Однако остальным пациентам, кроме новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один за другим,

если между инфузиями тщательно промыть систему совместимой жидкостью. В исследованиях *in vitro* с использованием плазмы пуповинной крови взрослых и новорожденных было показано, что новорожденным грозит повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Аминогликозиды. Существуют противоречивые данные относительно потенциального усиления токсического воздействия аминогликозидов на почки при их применении с цефалоспоридами. В таких случаях следует тщательно соблюдать рекомендации по мониторингу уровня аминогликозидов (и функции почек) в клинической практике.

Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, антагонисты витамина К (например, варфарин): повышение возможности кровотечения.

Совместное применение лекарственного средства с пероральными антикоагулянтами может усиливать эффект против витамина К и риск кровотечения. Рекомендуется часто проверять международное нормализованное отношение и должным образом корректировать дозу антивитамина К как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. раздел «Побочные реакции»).

Петлевые диуретики и нефротоксические лекарственные средства – повышается риск нефротоксичности. Нарушений функции почек не наблюдалось после совместного применения больших доз цефтриаксона и мощных диуретиков (например, фуросемида).

Бактериостатические антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклин): снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. В исследовании *in vitro* при применении хлорамфеникола в сочетании с цефтриаксоном наблюдались антагонистические эффекты. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Гормональные контрацептивы: снижается эффективность гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после его завершения.

Другие  $\beta$ -лактамы антибиотики: возможности развития перекрестных аллергических реакций.

После применения этанола сразу после приема цефтриаксона не наблюдалось эффектов, похожих на действие дисульфирама.

Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольную группу, которая бы могла привести к непереносимости этанола или кровотечения, что свойственно некоторым другим цефалоспорином.

Пробенецид: не влияет на канальцевую секрецию цефтриаксона (в отличие от других цефалоспоринов).

Как и другие антибиотики, цефтриаксон может снижать терапевтический эффект вакцины против тифа, однако такой эффект распространяется только на ослабленный штамм Ty21. Раствор Цефтриаксон-Дарница не следует смешивать или вводить одновременно с другими антимикробными лекарственными средствами в связи с фармацевтической несовместимостью.

Цефтриаксон несовместим и его нельзя смешивать с амзакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

## **Особенности применения**

### *Реакции гиперчувствительности.*

Как и при применении всех β-лактамных антибиотиков, сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом (см. раздел «Побочные реакции»). В случае тяжелых реакций гиперчувствительности применение цефтриаксона следует немедленно прекратить и принять соответствующие неотложные меры. Перед началом лечения следует установить, есть ли у пациента в анамнезе тяжелые реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, к другим цефалоспорином или другим типам β-лактамных средств. Следует с осторожностью применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой гиперчувствительности к другим β-лактамным лекарственным средствам.

Зарегистрированы случаи тяжелых побочных реакций со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз); однако частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Взаимодействие с лекарственными средствами, содержащими кальций.*

У недоношенных и доношенных младенцев в возрасте до 1 месяца описаны случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках с летальным исходом. По меньшей мере одному из этих пациентов цефтриаксон и кальций вводили в разное время и по разным внутривенным инфузионным системам.



Согласно имеющимся научным данным, не зарегистрировано подтвержденных случаев образования внутрисосудистых преципитатов, кроме как у новорожденных, которым вводили цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или любые другие кальцийсодержащие лекарственные средства. В исследованиях *in vitro* было показано, что новорожденным грозит повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастных групп.

При применении цефтриаксона пациентам любого возраста лекарственное средство нельзя смешивать или вводить одновременно с любыми растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, даже при использовании различных инфузионных систем или введении лекарственных средств в различные инфузионные участки. Однако пациентам старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, друг после друга, при условии введения лекарственных средств через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены инфузионной системы между введением этих средств физиологическим солевым раствором, чтобы предотвратить образование преципитата. Пациентам, нуждающимся в постоянных инфузиях кальцийсодержащих растворов для полного парентерального питания (ППХ), медицинские работники могут назначить альтернативные антибактериальные средства, применение которых не связано с подобным риском образования преципитатов. Если применение цефтриаксона пациентам, которые нуждаются в постоянном питании, признано необходимым, растворы для ППХ и цефтриаксон можно вводить одновременно, хотя и по разным инфузионным системам и в разные участки тела. Также введение растворов для ППХ можно приостановить на время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

#### *Дети.*

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей были установлены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». В исследованиях было показано, что цефтриаксон, как некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови.

Лекарственное средство противопоказано недоношенным и доношенным новорожденным, которым грозит риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Иммуноопосредованная гемолитическая анемия.*

Случаи иммуноопосредованной гемолитической анемии наблюдались у

пациентов, получавших антибактериальные средства класса цефалоспоринов (см. раздел «Побочные реакции»). Тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе с летальным исходом, были зарегистрированы в период лечения цефтриаксоном как у взрослых, так и у детей.

Если во время применения цефтриаксона у пациента возникает анемия, следует рассмотреть диагноз анемии, ассоциированной с применением цефалоспоринов, и прекратить применение цефтриаксона до установления этиологии заболевания.

#### *Длительное лечение.*

При длительном лечении следует регулярно проводить развернутый анализ крови. Цефтриаксон может увеличивать протромбиновое время. В связи с этим при подозрении на дефицит витамина К необходимо определять протромбиновое время.

#### *Колит/чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов.*

Случаи колита и псевдомембранозного колита, ассоциированных с применением антибактериальных средств, были зарегистрированы на фоне применения почти всех антибактериальных средств, в том числе цефтриаксона. Тяжесть этих заболеваний может колебаться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения цефтриаксона возникла диарея (см. раздел «Побочные реакции»). Следует обдумать прекращение терапии цефтриаксоном и применение соответствующих средств против *Clostridium difficile*. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует.

Как и при применении других антибактериальных средств, могут возникать суперинфекции, вызванные нечувствительными к лекарственному средству микроорганизмами (энтерококки и штаммы *Candida*).

Цефтриаксон нужно с осторожностью применять пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе, в частности колитом.

#### *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.*

В случае тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности лекарственного средства (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Влияние на результаты серологических исследований.*

При применении цефтриаксона тест Кумбса может давать ложно-положительные результаты. Также лекарственное средство может вызывать ложно-положительные результаты анализа на наличие галактоземии (см. раздел «Побочные реакции»).

При определении глюкозы в моче неферментными методами могут быть получены ложно-положительные результаты. В течение применения цефтриаксона уровни глюкозы в моче следует определять с помощью ферментных методов анализа (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Натрий.*

Каждый грамм лекарственного средства содержит 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

#### *Спектр антибактериальной активности.*

Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериальной активности и может быть непригодным для применения в качестве монотерапии при лечении определенных типов инфекции, кроме случаев, когда возбудитель уже подтвержден (см. раздел «Способ применения и дозы»). В случае полимикробных инфекций, когда среди подозреваемых возбудителей есть резистентные к цефтриаксону микроорганизмы, следует рассмотреть применение дополнительных антибиотиков.

#### *Применение лидокаина.*

Если в качестве растворителя применять раствор лидокаина, цефтриаксон можно вводить только внутримышечно. Перед введением лекарственного средства следует обязательно учесть противопоказания к применению лидокаина, предостережения и другую соответствующую информацию, указанную в инструкции для медицинского применения лидокаина (см. раздел «Противопоказания»). Раствор лидокаина ни в коем случае нельзя вводить внутривенно.

#### *Желчекаменная болезнь.*

В случае наличия на сонограмме теней следует учесть возможность образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона. Затенения, которые ошибочно считались желчными камнями, наблюдались на сонограмме желчного пузыря, и частота их возникновения возрастала при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сут и выше. Особую осторожность следует соблюдать при применении лекарственного средства у детей. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. В редких случаях образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона сопровождалось симптоматикой. При наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, и врач должен принять решение о прекращении применении лекарственного средства, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Желчный стаз.*

Случаи панкреатита, возможно, вызванные непроходимостью желчных путей, были зарегистрированы у пациентов, получавших цефтриаксон (см. раздел «Побочные реакции»). Большинство из таких пациентов имели факторы риска развития холестаза и образования билиарного сладжа, такие как предыдущая значительная терапия, тяжелая болезнь и полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что инициирующим или дополнительным фактором развития этого нарушения может быть образование в желчных путях преципитатов в результате применения цефтриаксона.

### *Почечнокаменная болезнь.*

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, которые исчезали после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»). В случае наличия симптомов следует сделать ультразвуковое обследование. Решение о применении лекарственного средства пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач, опираясь на результаты оценки пользы-риска в каждом конкретном случае.

Неиспользованное лекарственное средство и/или отходы использованного лекарственного средства следует утилизировать согласно требованиям нормативных документов по уничтожению лекарственных средств.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Соответствующие исследования не проводили. В связи с возможностью возникновения таких побочных реакций как головокружение цефтриаксон может влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Существуют ограниченные данные по применению цефтриаксона беременным женщинам. Исследования на животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном воздействии на эмбрион/плод, пери- и постнатальное развитие. Во время беременности, особенно в I триместре, цефтриаксон можно применять, только если польза превышает риск.

### *Кормление грудью.*

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при

применении лекарственного средства в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных младенцев. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек. Следует учитывать возможность сенсбилизации. Нужно принять решение о прекращении кормления грудью или отказа от применения цефтриаксона с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.

#### *Фертильность.*

В исследованиях репродуктивной функции не было выявлено признаков нежелательного влияния на мужскую или женскую фертильность.

### **Способ применения и дозы**

*Взрослые и дети с 12 лет:* назначать 1-2 г цефтриаксона 1 раз в сутки (каждые 24 часа). При тяжелых инфекциях или инфекциях, возбудители которых имеют лишь умеренную чувствительность к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

#### *Новорожденные, младенцы и дети до 12 лет.*

Ниже приводятся рекомендуемые дозы для применения 1 раз в сутки.

*Новорожденные до 2 недель:* 20-50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки, суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела. При определении дозы лекарственного средства для доношенных и недоношенных детей отличий нет.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным  $\leq 28$  дней при необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными растворами, содержащими кальций, в том числе постоянные внутривенные вливания, которые содержат кальций, например, парентеральное питание, в связи с риском возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания»).

*Новорожденные и дети от 15 дней до 12 лет:* 20-80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки.

*Детям с массой тела более 50 кг* назначать дозы для взрослых.

Внутривенные дозы 50 мг/кг или выше следует вводить путем инфузии в течение по крайней мере 30 минут.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Для пациентов пожилого возраста, коррекция дозы не требуется.

### *Продолжительность лечения.*

Продолжительность терапии зависит от показания и течения заболевания.

### *Комбинированная терапия.*

Исследования показали, что в отношении многих грамотрицательных бактерий существует синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами. Несмотря на то, что повышенную эффективность таких комбинаций не всегда можно предусмотреть, ее следует иметь в виду при наличии тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить отдельно в рекомендованных дозах.

### *Дозирование в особых случаях.*

#### *Менингит.*

При бактериальном менингите у младенцев и детей от 15 дней до 12 лет лечение начинать с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. Как только возбудитель будет идентифицирован, а его чувствительности определена, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты достигались при такой продолжительности лечения:

Таблица 2.

Neisseria meningitidis	4 дня
Haemophilus influenzae	6 дней
Streptococcus pneumoniae	7 дней

Боррелиоз Лайма: взрослым и детям – 50 мг/кг (высшая суточная доза – 2 г) 1 раз в сутки в течение 14 дней.

#### *Гонорея.*

Для лечения гонореи (вызванной штаммами которые образуют и не образуют пенициллиназу) рекомендуется назначать разовую дозу 250 мг внутримышечно.

#### *Профилактика инфекций в хирургии.*

Для профилактики послеоперационных инфекций при контаминированных или потенциально контаминированных хирургических вмешательствах рекомендуется – в зависимости от степени опасности заражения – вводить разовую дозу 1-2 г цефтриаксона за 30-90 минут до начала операции. При

операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное введение цефтриаксона и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

#### *Нарушение функции почек и печени.*

У больных с нарушениями функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. Только в случае почечной недостаточности в передтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза не должна превышать 2 г.

Больным, находящимся на диализе, нет необходимости в дополнительном введении лекарственного средства после диализа. Следует однако контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови, поскольку у этих больных может снижаться скорость выведения. Суточная доза лекарственного средства у больных, находящихся на диализе, не должна превышать 2 г.

У больных с нарушениями функций печени нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной.

При одновременном тяжелом нарушении функции почек и печени следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и проводить коррекцию дозы лекарственного средства в случае необходимости, поскольку уровень выведения у таких пациентов может снижаться.

#### *Приготовление растворов.*

Восстановленные растворы следует использовать сразу после приготовления.

#### *Внутримышечная инъекция.*

Для инъекции 0,5 г растворяют в 2 мл воды для инъекций, а 1 г растворяют в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина; инъекцию делать в центр большой мышцы. Следует вводить не более 1 г в один участок.

Если лидокаин применять в качестве растворителя, полученный раствор никогда не следует вводить внутривенно (см. раздел «Противопоказания»). Для детальной информации необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лидокаина.

Применение лидокаина предусматривает предварительное проведение пробы для определения индивидуальной чувствительности к этому лекарственному средству.

### *Внутривенная инъекция.*

Для внутривенной инъекции следует растворить 0,5 г цефтриаксона в 5 мл воды для инъекций, а 1 г цефтриаксона в 10 мл воды для инъекций; вводить внутривенно медленно (2-4 минуты).

### *Внутривенная инфузия.*

Внутривенное вливание должно длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора для вливания растворить 2 г лекарственного средства в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, свободных от ионов кальция: 0,9 % хлорид натрия, 0,45 % хлорид натрия + 2,5 % глюкоза, 5 % глюкоза, 10 % глюкоза, 6 % декстран в растворе глюкозы 5 %, 6-10 % гидроксипропилированный крахмал, вода для инъекций. Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя

смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при введении.

Однако 2 г цефтриаксона и 1 г орнидазола физически и химически совместимы в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида или раствора глюкозы.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для растворения цефтриаксона во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения в связи с вероятностью образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

Возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона также может происходить при смешивании цефтриаксона с растворами, содержащими кальций в одной инфузионной системе для внутривенного введения.

Лекарственное средство нельзя одновременно вводить с растворами, содержащими кальций, в том числе с длительными инфузиями, содержащими кальций, например, парентеральное питание. Однако, за исключением новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионную систему тщательно промыть между инфузиями совместимым раствором (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Дети**

Лекарственное средство можно применять детям согласно дозировкам, указанным в разделе «Способ применения и дозы».

### **Передозировка**



*Симптомы:* возможно тошнота, рвота, диарея, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, острая гемолитическая анемия, кожные, желудочно-кишечные реакции и реакции печени, одышка, почечная недостаточность, стоматит, анорексия, временная потеря слуха, потеря ориентации в пространстве.

*Лечение:* проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

## **Побочные реакции**

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* вертиго.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* возможные проявления гиперчувствительности со стороны органов дыхания, в том числе нарушения дыхания, отеки дыхательных путей, бронхоспазм.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* стоматит, глоссит, неоформленный кал или диарея, тошнота, рвота, панкреатит (возможно, вызванный обструкцией желчных протоков). Такие побочные реакции, как правило, легкие и часто исчезают в течение или после прекращения лечения. Случаи псевдомембранозного колита и диареи после применения цефтриаксона в основном вызваны *Clostridium difficile*.

Большинство из этих больных имели факторы риска застоя в желчевыводящих путях, например, хирургическое лечение в анамнезе, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание.

При этом нельзя исключать роль преципитатов, образовавшихся под действием цефтриаксона в желчевыводящих путях, в развитии панкреатита.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* увеличение количества ферментов печени в сыворотке крови (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза), ядерная желтуха. Наблюдалась преципитация цефтриаксона кальциевой соли в желчном пузыре (чаще всего у пациентов, получавших лечение дозами, превышающими рекомендованную стандартную дозу), обратный холелитиаз у детей. У детей в проспективных исследованиях при внутривенном применении лекарственного средства наблюдалась разная частота образования преципитата, в некоторых исследованиях – более 30 %. Частота образования преципитата меньше при проведении медленной инфузии (20-30 минут). Этот эффект, как правило, асимптоматический, но в редких случаях преципитация сопровождается такими клиническими симптомами как боль, тошнота и рвота. В этих случаях

рекомендовано симптоматическое лечение. Преципитация, как правило, является обратимой после отмены цефтриаксона.

*Со стороны мочевыделительной системы:* олигурия, глюкозурия, гематурия. Преципитат в почках, преимущественно у детей в возрасте от 3 лет, которых лечили 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. Образование преципитата в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, является обратимым после прекращения применения цефтриаксона. В связи с этим сообщалось об анурии и нарушении функции почек.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, судороги. Есть сообщения о случаях возникновения судорог при применении препарата детям раннего возраста.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (включая гемолитическую анемию), пролонгация протромбинового времени, нарушение коагуляции, агранулоцитоз. Во время длительного лечения следует регулярно контролировать картину крови.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилктоидные реакции.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* аллергические кожные реакции, такие как гиперемия, высыпания, в т.ч. макулопапулезные, крапивница, аллергический дерматит, зуд, отек. Мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзематозный пустулез.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* озноб, пирексия, повышенное потоотделение; может развиваться гиперемия, сыпь, отек, зуд, флебит и боль в месте инъекции после внутривенного введения, что можно минимизировать медленной инъекцией в течение по крайней мере 2-4 минут. Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

*Инфекции:* микоз половых путей, возможна суперинфекция различной локализации, вызванная дрожжами, грибами или другими резистентными микроорганизмами.

*Лабораторные показатели:* повышение уровня креатинина в крови, ложноположительный тест Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может вызывать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложно-

положительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче, поэтому во время лечения Цефтриаксоном-Дарница глюкозурию, в случае необходимости, следует определять только ферментным методом.

*Взаимодействие с кальцием:* редкие случаи тяжелых нежелательных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированные у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте <28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и лекарственные средства кальция. При аутопсии в легких и почках были обнаружены преципитаты кальциевой соли цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием их малого объема крови и более продолжительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов в почках, преимущественно у детей в возрасте от 3 лет, получавших большие суточные дозы лекарственного средства (например  $\geq 80$  мг/кг/сут) или общие дозы более 10 граммов, а также имевших дополнительные факторы риска (например, ограниченное потребление жидкости или постельный режим). Риск образования преципитатов возрастает у пациентов, лишенных подвижности или у больных в состоянии обезвоживания. Преципитаты могут сопровождаться симптомами или быть бессимптомными, могут приводить к почечной недостаточности и анурии, и исчезают после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре, преимущественно у пациентов, которым лекарственное средство вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований, частота образования преципитатов при внутривенном введении лекарственного средства была разной – в некоторых исследованиях более 30 %. При медленном введении лекарственного средства (в течение 20-30 минут) частота образования преципитатов, очевидно, ниже. Образование преципитатов обычно не сопровождается симптомами, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы как боль, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После прекращения применения цефтриаксона преципитаты обычно исчезают (см. раздел «Особенности применения»).

*Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.*

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего

лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 0,5 г или 1 г порошка во флаконе; по 1, 5 или 40 флаконов в упаковке. По 1 флакону по 0,5 г порошка и 1 ампуле растворителя (Вода для инъекций-Дарница в ампуле по 5 мл) в упаковке. По 1 флакону по 1 г порошка и 1 ампуле растворителя (Вода для инъекций-Дарница в ампуле по 10 мл) в упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).