

## **Состав**

*действующее вещество:* ceftriaxone;

1 флакон содержит цефтриаксон (в форме цефтриаксон натрия) 1 г;

*другие составляющие:* отсутствуют.

## **Лекарственная форма**

Порошок для инъекций.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного использования. Остальные бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон. Код АТХ J01D D04.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Цефтриаксон ингибирует синтез клеточной стенки бактерий после присоединения к пенициллинсвязывающим белкам. В результате прекращается биосинтез клеточной стенки (пептидогликана), что со своей стороны приводит к лизису бактериальной клетки и ее гибели.

### Резистентность

Бактериальная резистентность к цефтриаксону может развиваться в результате действия одного или нескольких механизмов:

- Гидролиза бета-лактамазами, включая бета-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы и ферменты Amp C, которые могут быть индуцированы или устойчиво подавлены у некоторых аэробных грамотрицательных бактерий.
- Сниженной аффинности пенициллинсвязывающих белков к цефтриаксону.
- Непроницаемость наружной мембраны у грамотрицательных бактерий.
- Бактериальный эффлюксный насос.

*Предельные значения при определении чувствительности*

Пределные значения минимальной ингибирующей концентрации определены Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST):

*В общем чувствительные виды*

#### Грамположительные аэробы

*Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный)£, коагулазонегативные стафилококки (метициллинчувствительный)£, *Streptococcus pyogenes* (группы А), *Streptococcus agalactiae* (группы В), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococci* группы *Viridans*.

#### Грамотрицательные аэробы

*Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Treponema pallidum*.

Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой

#### Грамположительные аэробы

*Staphylococcus epidermidis*+, *Staphylococcus haemolyticus*+, *Staphylococcus hominis*+

#### Грамотрицательные аэробы

*Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*%, *Klebsiella pneumoniae*%, *Klebsiella oxytoca*%, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

#### Анаэробы

*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*.

Первоначально резистентные микроорганизмы

#### Грамположительные аэробы

*Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*.

#### Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.

### Анноэробы

Clostridium difficile.

### Другие

Chlamydia spp., Chlamydophila spp., Mycoplasma spp., Legionella spp., Ureaplasma urealyticum.

£ Все метициллинорезистентные стафилококки резистентны к цефтриаксону.

+ Частота резистентности >50 % по меньшей мере в одном регионе.

% Штаммы, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра, всегда резистентны.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

#### *Внутримышечное введение*

После внутримышечной инъекции средний пиковый уровень цефтриаксона в плазме крови составляет примерно половину от наблюдаемого после внутривенного введения эквивалентной дозы. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет 81 мг/л и достигается через 2–3 ч после введения. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в плазме крови после внутримышечного введения равна таковой после внутривенного введения эквивалентной дозы.

#### *Внутривенный ввод*

После в/в болюсного введения цефтриаксона в дозе 1 г средний пиковый уровень цефтриаксона в плазме крови составляет примерно 200 мг/л. После внутривенной инфузии цефтриаксона в дозе 1 г уровень цефтриаксона в плазме крови составляет около 150 мг/л.

### *Распределение*

Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л. Концентрации, намного превышающие минимальные угнетающие концентрации для большинства

значимых возбудителей инфекций, проявляются в тканях, включая легкие, сердце, желчевыводящие пути, печень, миндалины, среднее ухо и слизистую носа, кости, а также спинномозговую, плевральную и синтиальную жидкости. Увеличение средней  $C_{max}$  на 8-15% наблюдалось при повторном введении; равновесное состояние достигалось в большинстве случаев в течение 48-72 часов в зависимости от пути введения.

#### *Проникновение в отдельные ткани*

Цефтриаксон проникает в оболочки головного мозга. Пенетрация более выражена при воспалении оболочек головного мозга. Средняя пиковая концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости у пациентов с бактериальным менингитом составляет до 25% от таковой в плазме крови по сравнению с 2% у пациентов без воспаления оболочек головного мозга. Пиковые концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигаются приблизительно через 4-6 ч после внутривенной инъекции. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер, его наличие ожидается в малых концентрациях в грудном молоке (см. Применение в период беременности или кормления грудью).

#### *Связывание с белками*

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Связывание с белками плазмы составляет около 95% при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л. Связывание насыщаемое, степень связывания уменьшается с ростом концентрации (до 85% при концентрации в плазме крови 300 мг/л).

#### *Метаболизм*

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

#### *Вывод*

Общий плазменный клиренс цефтриаксона (связанного и несвязанного) составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равен 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменном виде почками, прежде всего путем гломерулярной фильтрации, 40-50% - в неизменном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона у взрослых составляет около 8 часов.

#### *Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью*

У больных с нарушениями функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь незначительное

увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза), даже у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Относительно умеренное увеличение периода полувыведения при нарушении функции почек объясняется компенсаторным увеличением внепочечного клиренса вследствие уменьшения связывания с белками и соответствующим увеличением внепочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения цефтриаксона не увеличивается из-за компенсаторного увеличения почечного клиренса. Это происходит также в результате увеличения свободной фракции цефтриаксона в плазме крови, что способствует видимому парадоксальному увеличению общего клиренса с увеличением объема распределения параллельно такому общему клиренсу.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов старше 75 лет средний период полувыведения обычно в 2-3 раза выше, чем у взрослых младшего возраста.

#### *Дети*

Период полувыведения цефтриаксона продлен у новорожденных до 14 дней. Уровень свободного цефтриаксона может в дальнейшем возрасти в результате действия таких факторов, как уменьшение клубочковой фильтрации и нарушение связывания с белками. У детей период полувыведения меньше, чем у новорожденных или взрослых.

Плазменный клиренс и объем распределения общего цефтриаксона выше у новорожденных, грудных детей и детей, чем у взрослых.

#### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика цефтриаксона нелинейна, и все основные фармакокинетические параметры, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы, основанной на общей концентрации препарата, уменьшаясь менее чем пропорционально дозе. Нелинейность наблюдается в результате насыщения связывания с белками плазмы крови, поэтому для общего цефтриаксона это наблюдается в плазме крови, а для свободного (несвязанного) нет.

#### *Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь*

Как и у других бета-лактамов, фармакокинетический/фармакодинамический индекс, демонстрирующий наилучшую корреляцию с эффективностью *in vivo*, представляет собой процент интервала дозирования, при котором несвязанная концентрация остается выше минимальной ингибирующей концентрации цефтриаксона для отдельных целевых видов (т.е. концентрации).

## **Показания**

Цефтриаксон применять для лечения нижеперечисленных инфекций у взрослых и детей, в том числе доношенных новорожденных (с рождения):

- бактериальный менингит;
- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония;
- острый средний отит;
- внутрибрюшные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- инфекции костей и суставов;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- гонорея;
- сифилис;
- бактериальный эндокардит.

Цефтриаксон можно применять для:

- лечение острого осложнения хронической обструктивной болезни легких у взрослых;
- лечение диссеминированного боррелиоза Лайма [раннего (II стадия) и позднего (III стадия)] у взрослых и детей, включая новорожденных в возрасте от 15 дней;
- предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства;
- ведение пациентов с нейтропенией, у которых развивалась лихорадка с подозрением на бактериальную инфекцию;
- лечение пациентов с бактериемией, возникшей в связи с любой из вышеперечисленных инфекций, или если есть подозрение на любую из вышеперечисленных инфекций.

Цефтриаксон следует назначать вместе с другими антибактериальными препаратами в случае, если возможный диапазон бактериальных возбудителей не подпадает под спектр действия цефтриаксона (см. «Особенности применения»).

Следует учитывать официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или любому другому цефалоспоринолу. Наличие в анамнезе тяжелых реакций повышенной чувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (пенициллинов, монобактамов и карбапенемов).

### Цефтриаксон противопоказан:

недоношенным новорожденным  $\leq 41$  неделя с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения)\*;

доношенным новорожденным (возрастом  $\leq 28$  дней):

- с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом, поскольку при таких состояниях связывание билирубина, вероятно, нарушено\*;
- требующие (или ожидаемые потребности) внутривенного введения препаратов кальция или инфузий кальцийсодержащих растворов, поскольку существует риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

\* - В исследованиях *in vitro* было показано, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из-за альбумина сыворотки крови, что приводит к риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

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

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, не следует вводить внутривенно.

### Особые меры безопасности

Поступление лекарственного средства в окружающую среду следует свести к минимуму. Предотвращать попадание лекарственного средства в

канализационную систему или бытовые отходы.

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

Содержащие кальций растворители, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, не следует использовать для восстановления препарата Деницеф 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 пациентам, кроме новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, друг после друга, если между инфузиями тщательно промыть систему совместимой жидкостью. В исследованиях *in vitro* с использованием плазмы пуповинной крови с участием взрослых и новорожденных было показано, что у новорожденных существует повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Способ применения и дозы» реакции» и «Несовместимость»).

Совместное применение препарата с пероральными антикоагулянтами может усиливать эффект антагониста витамина К и риск кровотечения. Рекомендуется часто проверять международное нормализованное отношение (МНВ) и правильно корректировать дозу антагонистов витамина К как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. раздел «Побочные реакции»).

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

В исследовании *in vitro* при применении хлорамфеникола в сочетании с цефтриаксоном наблюдались антагонистические эффекты. Клиническая значимость этих данных не известна.

Не было зарегистрировано случаев взаимодействия между цефтриаксоном и кальцийсодержащими препаратами для перорального применения или

взаимодействия между цефтриаксоном для внутримышечного введения и кальцийсодержащими препаратами (для внутривенного или перорального применения).

У пациентов, применяющих цефтриаксон, возможны ложноположительные результаты теста Кумбса.

Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может вызвать ложноположительные результаты анализа на галактоземию.

Так же при определении глюкозы в моче с помощью неферментных методов результаты могут быть ложноположительными. Поэтому в период применения цефтриаксона следует определять уровень глюкозы в моче с помощью ферментных методов.

Нарушения функции почек не наблюдались после сопутствующего применения больших доз цефтриаксона и мощных диуретиков (например, фуросемида).

Одновременное применение пробенецида не снижает выведение цефтриаксона.

## **Особенности применения**

### *Реакции повышенной чувствительности*

Как и при применении всех бета-лактамовых антибиотиков, сообщалось о случаях серьезных реакций повышенной чувствительности, иногда с летальным исходом (см. раздел «Побочные реакции»). В случае тяжелых реакций повышенной чувствительности применение цефтриаксона следует немедленно прекратить и принять надлежащие неотложные меры. Перед началом лечения следует установить, есть ли у пациента в анамнезе тяжелые реакции повышенной чувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином или другим типам бета-лактамовых средств. С осторожностью применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой повышенной чувствительности к другим бета-лактамовым препаратам.

Зарегистрированы случаи тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи (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 летальными, о которых сообщалось, однако частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

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

У недоношенных и доношенных младенцев до 1 месяца описаны случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках с летальным исходом. По меньшей мере, одному из этих пациентов вводили цефтриаксон и кальций в разное время и через различные внутривенные инфузионные системы. Согласно имеющимся научным данным, не зарегистрировано подтвержденных случаев образования у пациентов внутрисосудистых преципитатов, кроме новорожденных, которым вводили цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или какие-либо другие кальцийсодержащие препараты. В исследованиях *in vitro* было показано, что новорожденным чревато повышенным риском образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастных групп.

При применении цефтриаксона пациентам любого возраста препарат нельзя смешивать или вводить одновременно с какими-либо растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, даже при использовании различных инфузионных систем или введении препаратов в различные инфузионные участки. Однако пациентам в возрасте от 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, друг после друга, при введении препаратов через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены или тщательной промывки 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, нуждающимся в постоянном парентеральном питании, признано необходимым, растворы для ППХ и цефтриаксон можно вводить одновременно, хотя и через различные инфузионные системы и в разные участки тела. Также введение растворов для ППХ можно приостановить во время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

## Дети

Безопасность и эффективность применения Деницефа у новорожденных, младенцев и детей были установлены при применении доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». В исследованиях было показано, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из-за альбумина сыворотки крови.

Деницеф противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным, угрожающим риском развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Иммуноопосредованная гемолитическая анемия*

Случаи иммуноопосредованной гемолитической анемии наблюдались у пациентов, получавших антибактериальные средства класса цефалоспоринов, в том числе препарат Деницеф (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 при применении 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.

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

Случаи колита и псевдомембранозного колита, ассоциированных с применением антибактериальных средств, были зарегистрированы на фоне применения почти всех антибактериальных средств, включая цефтриаксон. 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 обсудить прекращение терапии цефтриаксоном и применение соответствующих средств против *Clostridium difficile*. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, не следует применять.

Как и при применении других антибактериальных средств, могут возникать суперинфекции, вызванные нечувствительными к препарату микроорганизмами.

#### *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность*

При тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности препарата (см. «Способ применения и дозы»).

#### *Влияние на результаты серологических исследований*

При применении препарата Деницэф тест Кумбса может давать ложноположительные результаты. Также препарат Деницэф может вызывать ложноположительные результаты анализа на наличие галактоземии (см. раздел «Побочные реакции»).

При определении глюкозы в моче неферментными методами могут быть получены ложноположительные результаты. При применении препарата Деницеф уровень глюкозы в моче следует определять с помощью ферментных методов анализа (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Натрий*

1 г препарата Деницеф содержит 3,6 ммоль (83 мг) натрия. Это следует принять во внимание пациентам, которые соблюдают диету с контролируемым содержанием натрия.

### *Спектр антибактериальной активности*

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

### *Применение лидокаина*

Если в качестве растворителя используют раствор лидокаина, цефтриаксон можно вводить только внутримышечно. Перед введением препарата следует учесть противопоказания к применению лидокаина, оговорки и другую соответствующую информацию, приведенную в инструкции по медицинскому применению лидокаина (см. раздел «Противопоказания»). Раствор лидокаина ни в коем случае нельзя вводить внутривенно.

### *Желчнокаменная болезнь*

При наличии на сонограмме теней следует учесть возможность образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона. Затенения, ошибочно считавшиеся желчными камнями, наблюдались на сонограммах желчного пузыря, и частота их возникновения возрастала при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сут и выше. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата детям. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. Редко образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

сопровождалось симптоматикой. При наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение. Врач должен принять решение о прекращении применения препарата, учитывая результаты оценки пользы-риска в конкретном случае (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Желчный стаз*

Случаи панкреатита, возможно, вызваны непроходимостью желчных путей, были зарегистрированы у пациентов, получавших цефтриаксон (см. раздел Побочные реакции). Большинство таких пациентов имели факторы риска развития холестаза и образования билиарной слажи, такие как лечение в анамнезе, тяжелые заболевания и полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что иницирующим или дополнительным фактором развития этого нарушения может являться образование в желчных путях преципитатов вследствие применения препарата Деницеф.

### *Почечнокаменная болезнь*

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, исчезавших после прекращения применения цефтриаксона (см. «Побочные реакции»). При наличии симптомов следует провести ультразвуковое обследование. Решение о применении препарата пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач, принимая во внимание результаты оценки пользы-риска в конкретном случае.

### *Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)*

У некоторых пациентов со спирохетовыми инфекциями может возникнуть реакция Яриша-Герксгеймера (JHR) вскоре после начала лечения цефтриаксоном. JHR обычно является состоянием, которое проходит без лечения или его можно устранить с помощью симптоматической терапии. Лечение антибиотиком не следует прекращать, если возникает JHR.

### *Энцефалопатия*

Сообщалось об энцефалопатии при применении цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»), особенно у пациентов пожилого возраста с тяжелой почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы») или нарушениями центральной нервной системы. Если подозревается энцефалопатия, связанная с применением цефтриаксона (например снижение уровня сознания, изменение психического состояния, миоклония, судороги), следует рассмотреть вопрос о прекращении применения цефтриаксона.

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

Во время лечения цефтриаксоном могут возникать такие побочные реакции, как головокружение, что может влиять на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами (см. «Побочные реакции»). Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

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

### *Беременность*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Есть ограниченные данные по применению цефтриаксона беременным женщинам. Исследования на животных не свидетельствуют о непосредственном или опосредованном вредном влиянии на эмбрион/плод, пери- и постнатальное развитие. В период беременности, в частности в I триместре, цефтриаксон можно применять только в том случае, если польза превышает риск.

### *Период кормления грудью*

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при применении препарата в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных младенцев. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых. Следует учитывать возможность сенсбилизации. Следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении/отказе от применения цефтриаксона с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.

### *Фертильность*

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

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

Доза препарата зависит от тяжести, чувствительности, локализации и типа инфекции, а также возраста и функции печени и почек пациента.

Ниже приведены рекомендуемые дозы для показаний. В особо тяжелых случаях следует применять высокую дозу из рекомендуемого диапазона.

Взрослые и дети от 12 лет (≥50 кг)

Доза цефтриаксонf*	Частота введения**	Показания
1-2 г	1 раз в сутки	Внебольничная пневмония.  Острое осложнение хронической обструктивной болезни легких.  Внутрибрюшные инфекции.  Осложнены инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит).
2 г	1 раз в сутки	Госпитальная пневмония.  Осложнены инфекции кожи и мягких тканей.  Инфекции костей и суставов.

2-4 г	1 раз в сутки	<p>Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и подозрение на бактериальную инфекцию.</p> <p>Бактериальный эндокардит.</p> <p>Бактериальный менингит.</p>
-------	---------------	--

\* - При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении высокой дозы из рекомендуемого диапазона.

\*\* - В случае применения доз, превышающих 2 г/сут, следует рассмотреть вопрос о введении препарата 2 раза в сутки (с 12-часовым интервалом).

*Показания у взрослых и детей от 12 лет ( $\geq 50$  кг), требующих применения особых схем дозирования:*

#### Острый средний отит

Можно применять однократную дозу 1-2 г препарата Деницеф.

Некоторые данные свидетельствуют, что в случае, когда состояние пациента тяжелое или предыдущая терапия была неэффективной, Деницеф может быть эффективным при внутримышечном введении в дозе 1-2 г/сут в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства 2 г однократно перед операцией.

#### *Гонорея*

Однократная доза 500 мг внутримышечно.

### *Сифилис*

Рекомендуемая доза – 500 мг–1 г 1 раз в сутки с увеличением дозы до 2 г один раз в сутки при нейросифилисе в течение 10–14 дней. Рекомендации по дозировке при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на ограниченных данных. Следует также учитывать национальные или местные рекомендации.

### *Диссеминированный боррелиоз Лайма [ранний (II стадия) и поздний (III стадия)]*

По 2 г 1 раз в день в течение 14–21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует, следует учитывать национальные или местные рекомендации.

### Дети

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

Детям с массой тела  $\geq 50$  кг следует применять обычные дозы для взрослых.

Доза цефтриаксона*	Частота введения**	Показания
20–50 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрибрюшные инфекции. Осложнены инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит). Внебольничная пневмония. Госпитальная пневмония.

50-100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз в сутки	Осложнены инфекции кожи и мягких тканей.  Инфекции костей и суставов. Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и подозрение на бактериальную инфекцию.
80-100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный менингит
100 мг/кг (максимально 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный эндокардит

\* - При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении самой высокой дозы из рекомендуемого диапазона.

\*\* - В случае применения доз, превышающих 2 г/сут, рассмотреть вопрос о введении препарата 2 раза в сутки (с 12-часовым интервалом).

Показания у новорожденных, младенцев и детей в возрасте от 15 дней до 12 лет (50 кг), требующих применения особых схем дозирования:

### *Острый средний отит*

Для начального лечения острого среднего отита можно применять однократную внутримышечную инъекцию Деницефа в дозе 50 мг/кг. Некоторые данные свидетельствуют, что в случае, когда состояние ребенка тяжелое или предыдущая терапия была неэффективной, Деницеф может быть эффективным при внутримышечном введении в дозе 50 мг/кг/сут в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства 50–80 мг/кг однократно перед операцией.

### *Сифилис*

Рекомендуемые дозы – 75–100 мг/кг (максимально 4 г) 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. Рекомендации по дозировке при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на очень ограниченных данных. Следует также учитывать национальные или местные рекомендации.

*Диссеминированный боррелиоз Лайма [ранний (II стадия) и поздний (III стадия)]* 50–80 мг/кг 1 раз в день в течение 14–21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует, следует учитывать национальные или местные рекомендации.

### Новорожденные в возрасте 0–14 дней

Деницеф противопоказан для применения недоношенным новорожденным с постменструальным возрастом до 41 недели (гестационный возраст + календарный возраст).

Доза цефтриаксона*	Частота введения**	Показания
20–50 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрибрюшные инфекции.

		<p>Осложнены инфекции кожи и мягких тканей.</p> <p>Осложнены инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит). Внебольничная пневмония.</p> <p>Госпитальная пневмония.</p> <p>Инфекции костей и суставов.</p> <p>Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и подозрение на бактериальную инфекцию.</p> <p>50 мг/кг</p> <p>1 раз в сутки Бактериальный менингит. Бактериальный эндокардит.</p>
--	--	---

\* - При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении самой высокой дозы из рекомендуемого диапазона.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг.

Показания у новорожденных в возрасте 0–14 дней, требующих применения особых схем дозирования:

#### *Острый средний отит*

Для начального лечения острого среднего отита можно использовать однократную внутримышечную инъекцию Деницефа в дозе 50 мг/кг.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства 20–50 мг/кг однократно перед операцией.

#### *Сифилис*

Рекомендуемая доза – 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. Рекомендации по дозировке при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на очень ограниченных данных. Следует также учитывать национальные или местные рекомендации.

#### *Продолжительность лечения*

Продолжительность лечения зависит от течения болезни. Учитывая общие рекомендации по антибиотикотерапии, применение цефтриаксона следует продолжать в течение 48–72 часов после исчезновения лихорадки или подтверждения достижения эрадикации бактериальной инфекции.

#### *Пациенты пожилого возраста*

При удовлетворительной функции почек и печени коррекция дозы пациентам пожилого возраста не требуется.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии необходимости корректировать дозу для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью, если функция почек не нарушена.

Нет данных исследований пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с нарушениями функции почек нет необходимости снижать дозу цефтриаксона в том случае, если функция почек не нарушена. Лишь при почечной недостаточности в предтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2 г.

Нет необходимости дополнительного введения препарата пациентам, находящимся на диализе, после диализа. Цефтриаксон не удаляется из организма путем перитонеального диализа или гемодиализа. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности препарата.

### *Пациенты с тяжелым нарушением функции печени и почек*

При одновременном тяжелом нарушении функции печени и почек рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности применения препарата.

### Способ ввода

#### *Внутримышечное введение*

Деницеф можно вводить путем глубокой внутримышечной инъекции. Внутримышечную инъекцию следует делать в центр относительно большой мышцы. Рекомендуется вводить не более 1 г в один участок.

Если лидокаин применяют в качестве растворителя, полученный раствор никогда не вводится внутривенно (см. раздел «Противопоказания»). Для получения подробной информации рекомендуется ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лидокаина.

#### *Внутривенный ввод*

Деницеф можно вводить путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут (предпочтительный путь) или путем медленной внутривенной инъекции длительностью не более 5 минут. Внутривенное прерывистое введение следует осуществлять в течение 5 минут, преимущественно в большие вены. Внутривенные дозы по 50 мг/кг или более вводить путем инфузии младенцам и детям до 12 лет. Новорожденным внутривенные дозы следует вводить в течение 60 минут с целью уменьшения потенциального риска билирубиновой энцефалопатии (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Вопрос о внутримышечном введении следует рассматривать, когда внутривенный путь введения невозможен или менее приемлем для пациента. Дозы, превышающие 2 г, следует вводить внутривенно.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным ( $\leq 28$  дней), если им требуется (или ожидается, что потребуется) лечение кальцийсодержащими внутривенными растворами, включая инфузионные растворы, содержащие кальций, такие как парентеральное питание, в связи с риском образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона. см. раздел «Противопоказания»).

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для растворения цефтриаксона во флаконах или для последующего разведения восстановленного раствора для внутривенного введения, поскольку может образоваться преципитат. Возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона также может происходить при смешивании цефтриаксона с содержащими кальций растворами в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому нельзя смешивать или одновременно вводить цефтриаксон с растворами, содержащими кальций (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Несовместимость»).

В целях предоперационной профилактики инфекций в месте хирургического вмешательства цефтриаксон следует вводить за 30–90 минут до хирургического вмешательства.

#### Правила приготовления раствора

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

Для внутривенной инъекции растворить: 1 г в 10 мл воды для инъекций.

Рекомендуется использовать свежеприготовленный раствор для инъекций. Приготовленный раствор (с растворителем гидрохлорида лидокаина 1%) стабилен в течение 24 часов при хранении при температуре 2–8 °С или в течение 6 часов при хранении при температуре 15–25 °С.

Не смешивать раствор цефтриаксона в одном и том же шприце с любыми другими препаратами, кроме 1% раствора гидрохлорида лидокаина (только для внутримышечных инъекций).

Необходимо промывать инфузионную линию после каждого применения.

#### **Дети**

Препарат применяют детям в соответствии с дозировкой, указанной в разделе «Способ применения и дозы».

#### **Передозировка**

В случае передозировки гемодиализ или перитонеальный диализ не снизят чрезмерную концентрацию препарата в плазме крови. При передозировке возможны тошнота, рвота, диарея. Специфического антидота не существует. Лечение передозировки симптоматическое.

## **Побочные реакции**

Побочными реакциями, наиболее часто наблюдавшимися при применении цефтриаксона, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение уровня печеночных ферментов.

Частоту возникновения нежелательных реакций на цефтриаксон определяли по данным клинических исследований.

По частоте явления классифицированы следующим образом:

очень распространены ( $\geq 1/10$ );

распространены ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

нераспространенные ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );

частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: нераспространенные – грибковые инфекции половых органов; редко – псевдомембранный колит; частота неизвестна – суперинфекции *b*.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: распространенные – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нераспространенные – гранулоцитопения, анемия, расстройства коагуляции; частота неизвестна – гемолитическая анемия *b*, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, реакции повышенной чувствительности, реакция Ярыша – Герксгеймера.

Со стороны нервной системы: нераспространенные – головная боль, головокружение; редко – энцефалопатия; частота неизвестна *a* – судороги.

Со стороны органов слуха и равновесия: частота неизвестна *a* – вертиго.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: распространенные – диарея в, жидкий стул; нераспространенные – тошнота, рвота; частота неизвестна а – панкреатит, стоматит, глоссит.

Со стороны гепатобилиарной системы: распространены – повышение уровня печеночных ферментов; частота неизвестна а – преципитаты в желчном пузыре, ядерная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: распространены – сыпь; нераспространенные – зуд; редко – крапивница; частота неизвестна – синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) в.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко – гематурия, глюкозурия; частота неизвестна а – олигурия, образование преципитатов в почках (оборотные).

Общие расстройства и реакции в месте введения препарата: нераспространенные – флебит, боль в месте инъекции, лихорадка; редко – отек, озноб.

Данные лабораторных анализов: нераспространенные – повышение уровня креатинина в крови; частота неизвестна – ложноположительные результаты теста Кумбса, ложноположительные результаты анализа на галактоземию, ложноположительные результаты ферментных методов определения глюкозы.

а На основе постмаркетинговых отчетов. Поскольку информацию об этих реакциях предоставляют добровольно и касается неопределенного количества пациентов, невозможно достоверно оценить частоту возникновения реакций, в связи с этим она характеризуется как неизвестная.

в См. См. раздел «Особенности применения».

### Инфекции и инвазии

Случаи диареи после применения цефтриаксона могут быть связаны с *Clostridium difficile*. Следует назначить соответствующее количество жидкости и электролитов (см. раздел «Особенности применения»).

### Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона

Редкие случаи тяжелых нежелательных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированы у недоношенных и доношенных новорожденных (возраст <28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и препараты кальция. При

аутопсии в легких и почках выявлены преципитаты кальциевой соли цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием их малого объема крови и более длинного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

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

Зарегистрированы случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре, преимущественно у пациентов, которым препарат вводили в дозах выше стандартной рекомендованной дозы. У детей, по данным проспективных исследований, частота образования преципитатов при внутривенном введении препарата была разной, в некоторых исследованиях – более 30%. При медленном введении препарата (в течение 20–30 минут) частота образования преципитатов ниже. Образование преципитатов обычно не сопровождается симптомами, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы, как боль, тошнота и рвота. В этих 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 являются важной процедурой. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза/риск для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор хранить не более 6 часов при комнатной температуре и не более

24 часа при температуре от 2 до 8 °С.

## **Несовместимость**

Деницеф несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Не следует смешивать или добавлять к другим препаратам, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы». Деницеф не смешивать с кальцийсодержащими растворами, такими как раствор Рингера или раствор Гартмана, в связи с тем, что могут образовываться преципитаты. Деницеф не следует смешивать или вводить одновременно с растворами, содержащими кальций, включая растворы для парентерального питания (см. разделы «Особенности применения», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Для комбинации с другими антибиотиками использовать отдельные шприцы или растворы.

## **Упаковка**

По 1 г порошка для раствора для инъекций во флаконе №1 в коробке из картона.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Свисс Перентералс Лтд., Индия.

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

Чак 17 МЛ, Агро, фуд парк Роуд, РИИКО Индастриал Эриа, Удиог Вихар, Шригангангар, (Раджастан), Индия.

**Источник инструкции**

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