

## **Состав**

*действующее вещество:* ceftriaxone;

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

1 ампула растворителя содержит раствор лидокаина гидрохлорида 1% (лидокаина гидрохлорид, гидроксид натрия, вода для инъекций).

## **Лекарственная форма**

Порошок для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* кристаллический порошок, частично гигроскопичный, почти белый или желтоватый.

*Растворитель (раствор лидокаина гидрохлорида 1%):* прозрачный бесцветный раствор без запаха.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного использования. Остальные β-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III 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 в свою очередь 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 угнетены у некоторых аэробных грамотрицательных бактерий;
- пониженной аффинности пенициллинсвязывающих белков к цефтриаксону;

- непроницаемости наружной мембраны у грамотрицательных бактерий;
- бактериального эфлюксного насоса.

Пределные значения при определении чувствительности.

Пределные значения для минимальной ингибирующей концентрации (МИК), определенные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST):

Патоген	Метод разведения (минимальная ингибирующая концентрация, мг/л)	
	Чувствительный	Резистентный
Enterobacteriaceae	$\leq 1$	$> 2$
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (группы A, B, C i G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	$\leq 0,5c.$	$> 2$
Streptococci группы Viridans	$\leq 0,5$	$> 0,5$
Haemophilus influenzae	$\leq 0,12c.$	$> 0,12$
Moraxella catarrhalis	$\leq 1$	$> 2$
Neisseria gonorrhoeae	$\leq 0,12$	$> 0,12$
Neisseria meningitidis	$\leq 0,12c.$	$> 0,12$
Не связаны с видом	$\leq 1d.$	$> 2$

- a. Вывод о чувствительности сделан на основе чувствительности к цефокситину.
- b. Вывод о чувствительности сделан на основе чувствительности к пенициллину.
- c. Редко встречаются изоляты из МИК, что превышает предельные значения чувствительности. Если такое наблюдается, следует провести повторное тестирование, а в случае подтверждения отправить в референтную лабораторию.
- d. Предельные значения касаются суточной внутривенной дозы 1 г x 1 и высокой дозы не менее 2 г x 1

Клиническая эффективность в отношении конкретных микроорганизмов.

Распространенность резистентности отдельных видов может варьировать, что зависит от региона и времени. При лечении серьезных инфекций лучше учитывать местную информацию о резистентности. В случае необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местная распространенность резистентности приобрела такой уровень, что польза от применения сомнительна.

Обычно чувствительные виды

*Грамположительные аэробы*

Staphylococcus aureus (метицилиночувствительный)£

коагулазонегативные стафилококки (метицилиночувствительный)£

Streptococcus pyogenes (группы А)

Streptococcus agalactiae (группы В)

Streptococcus pneumoniae, Streptococci группы Viridans

*Грамнегативные аэробы*

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Providentia spp.

Treponema pallidum

Виды, которые могут приобретать резистентность

*Грамположительные аэробы*

Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus+

Staphylococcus hominis +

*Грамнегативные аэробы*

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli%

Klebsiella pneumoniae%

*Анаэробы*

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Резистентные микроорганизмы

*Грамположительные аэробы*

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

*Грамнегативные аэробы*

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

*Анаэробы*

Clostridium difficile

*Другие*

Chlamydia spp.

Chlamydomydoxyla spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Уреаплазма

£ - Все метициллинорезистентные стафилококки резистентны к цефтриаксону.

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

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

## **Фармакокинетика**

### Всмоктування

#### *Внутрішньом'язове введення*

Після внутрішньом'язової ін'єкції середня максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) у плазмі крові цефтриаксону становить приблизно половину від того, що спостерігається після внутрішньовенного введення еквівалентної дози. C<sub>max</sub> після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г цефтриаксону становить 81 мг/л та досягається через 2–3 години після введення. Площа під кривою «концентрація – час» у плазмі крові після внутрішньом'язового введення дорівнює такій після внутрішньовенного введення еквівалентної дози.

#### *Внутрішньовенне введення*

Після внутрішньовенного болюсного введення цефтриаксону у дозі 500 мг і 1 г середня C<sub>max</sub> цефтриаксону становить приблизно 120 і 200 мг/л відповідно. Після внутрішньовенних інфузій цефтриаксону у дозі 500 мг, 1 г і 2 г рівень цефтриаксону у плазмі крові становить приблизно 80, 150 і 250 мг/л відповідно.

### *Розподіл*

Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7–12 л. Концентрації, що набагато перевищують МІК для більшості значимих збудників інфекцій, виявляються у тканинах, включаючи легені, серце, жовчовивідні шляхи, печінку, мигдалики, середнє вухо та слизову носа, кістки, а також спинномозкову, плевральну та синовіальну рідину, секрет простати. Збільшення середньої C<sub>max</sub> на 8–15 % спостерігалось при повторному введенні; рівноважний стан досягався у більшості випадків протягом 48–72 годин залежно від шляху введення.

### *Проникнення в окремі тканини*

Цефтриаксон проникає в оболонки головного мозку. Пенетрація більш виражена при запаленні оболонок головного мозку. Середня C<sub>max</sub> цефтриаксону в спинномозковій рідині у пацієнтів з бактеріальним менінгітом становить до 25 % від такої у плазмі у порівнянні із 2 % у пацієнтів без запалення оболонок головного мозку. C<sub>max</sub> цефтриаксону в спинномозковій рідині досягаються приблизно через 4–6 годин після внутрішньовенної ін'єкції. Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр, і його присутність очікується в малих концентраціях у грудному молоці (див. розділ «Застосування у період вагітності

або годування груддю»).

### *Зв'язування з білками*

Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном. Зв'язування із білками плазми крові становить близько 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л. Зв'язування є насичуваним, і ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації (до 85 % при концентрації в плазмі крові 300 мг/л).

### *Метаболізм*

Цефтриаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється у неактивні метаболіти під дією кишкової флори.

### *Виведення*

Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону (зв'язаного і незв'язаного) дорівнює 10–22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 5–12 мл/хв. 50–60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками, в першу чергу шляхом гломерулярної фільтрації, 40–50 % – у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

### Особливі категорії пацієнтів

#### *Пацієнти із нирковою або печінковою недостатністю*

У пацієнтів з порушенням функцій нирок та печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою: відзначається лише незначне збільшення  $T_{1/2}$  (менше ніж у 2 рази), навіть у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок.

Помірне збільшення  $T_{1/2}$  при порушенні функції нирок пояснюється компенсаторним збільшенням позаниркового кліренсу у результаті зменшення зв'язування з білками і відповідним збільшенням позаниркового кліренсу загального цефтриаксону.

У пацієнтів з порушенням функції печінки  $T_{1/2}$  цефтриаксону не збільшується у зв'язку з компенсаторним збільшенням ниркового кліренсу. Це відбувається також у результаті збільшення вільної фракції цефтриаксону у плазмі крові, що сприяє парадоксальному збільшенню загального кліренсу цефтриаксону із збільшенням об'єму розподілу.

#### *Пацієнти літнього віку*

У пацієнтів віком від 75 років середній  $T_{1/2}$  зазвичай у 2–3 рази вищий, ніж у дорослих молодого віку.

### Діти

$T_{1/2}$  цефтриаксону подовжений у новонароджених до 14 днів. Рівень вільного цефтриаксону може надалі зростати у результаті дії таких факторів, як зменшення клубочкової фільтрації і порушення зв'язування з білками. У дітей  $T_{1/2}$  менший, ніж у новонароджених або дорослих.

Плазмовий кліренс і об'єм розподілу загального цефтриаксону вищі у новонароджених, немовлят і дітей, ніж у дорослих.

### *Лінійність/нелінійність*

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Усі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях цефтриаксону, за винятком  $T_{1/2}$ , залежать від дози. Нелінійність є результатом насичення зв'язування з білками плазми крові і тому для загального цефтриаксону це спостерігається у плазмі крові, а для вільного (незв'язаного) – ні.

### Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок

Як і в інших бета-лактамів, фармакокінетичний/фармакодинамічний індекс, який демонструє найкращу кореляцію з ефективністю *in vivo*, – це відсоток інтервалу дозування, при якому незв'язана концентрація залишається вище МІК цефтриаксону для окремих цільових видів (тобто відсоток  $T > \text{МІК}$ ).

### **Показання**

Лекарственное средство показано для лечения нижеперечисленных инфекций у взрослых и детей, включая 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.

Лекарственное средство 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 развилась лихорадка с подозрением на бактериальную инфекцию;
- лечение пациентов с бактериемией, возникшей в связи с любой из вышеупомянутых инфекций или если есть подозрение на любую из вышеупомянутых инфекций.

Лекарственное средство следует применять вместе с другими антибактериальными препаратами в случае если возможный диапазон бактериальных возбудителей не подпадает под спектр его действия (см. раздел «Особенности применения»).

Следует учитывать официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или любому другому цефалоспору.

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

Применение цефтриаксона противопоказано:

- 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\*;

- требующих (или ожидается, что будут нуждаться) внутривенного введения препаратов кальция или инфузий кальцийсодержащих растворов, поскольку существует риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

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

Перед введением цефтриаксона следует исключить наличие противопоказаний к применению лидокаина, если его применяют как растворитель (см. раздел «Особенности применения»). См. раздел инструкции по медицинскому применению лидокаина, особенно противопоказания.

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, не следует вводить внутривенно.

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

#### *Растворители, содержащие кальций*

Растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, не следует использовать для восстановления лекарственного средства во флаконах или для последующего разбавления 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, друг после друга, 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 «Противопоказания», «Особенности применения», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции» "Несовместимость").

#### *Пероральные антикоагулянты*

При одновременном применении цефтриаксона с пероральными антикоагулянтами может усиливаться их эффект и повышаться риск кровотечения. При одновременном применении этих средств рекомендуется проводить частый мониторинг международного нормализованного соотношения (МЧС) и должным образом корректировать дозу антикоагулянтов как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Аминогликозиды*

Существуют противоречивые данные о потенциальном усилении токсического воздействия аминогликозидов на почки при одновременном применении с цефалоспоридами. При одновременном применении этих средств следует тщательно соблюдать рекомендации по мониторингу уровня аминогликозидов (и функции почек) в клинической практике.

#### *Хлорамфеникол*

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

#### *Кальцийсодержащие препараты*

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).

#### *Диуретики*

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

#### *Пробенецид*

Одновременное применение пробенецида не снижает выведение цефтриаксона.

#### Воздействие на результаты лабораторных исследований

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

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

Подобным образом, при определении глюкозы в моче с помощью неферментных методов результаты могут быть ложноположительными. По этой причине в период применения цефтриаксона следует определять уровень глюкозы в моче с помощью ферментных методов.

## **Особенности применения**

### Реакции повышенной чувствительности

Как и при применении всех бета-лактамовых антибиотиков, при применении цефтриаксона сообщали о случаях серьезных реакций повышенной чувствительности, иногда с летальным исходом (см. «Побочные реакции»). В случае тяжелых реакций повышенной чувствительности применение лекарственного средства 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 препаратов. Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой повышенной чувствительности к другим бета-лактамовым препаратам.

### *Кожные реакции*

Во время применения цефтриаксона зарегистрированы случаи тяжелых побочных реакций со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз и лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)), которые могут быть угрожающими жизни или летальными. Этих реакций неизвестно (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Реакция Яриша-Герксгеймера*

У некоторых пациентов, имеющих инфекцию, вызванную спирохетами, может возникать реакция Яриша-Герксгеймера сразу после начала применения цефтриаксона. Эта реакция обычно является самоограничивающимся состоянием или может быть вылечена с помощью симптоматического лечения. При возникновении этой реакции применение лекарственного средства можно прекращать.

### *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 внутрисосудистых преципитатов, кроме как у 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 лекарственного средства пациентам любого возраста раствор нельзя смешивать или вводить одновременно с какими-либо растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, даже при использовании различных инфузионных систем или введении препаратов в разные 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), можно применять альтернативные антибактериальные средства, прием которых не связан с подобным риском образования преципитатов. Если применение цефтриаксона пациентам, нуждающимся в постоянном питании, признано необходимым, растворы для ППХ и цефтриаксон можно вводить одновременно, 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»).

### *Применение детей*

Безопасность и эффективность применения цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей были установлены для 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 плазмы крови.

Лекарственное средство противопоказано недоношенным и доношенным новорожденным, угрожающим риском развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

### *Риск иммуноопосредованной гемолитической анемии*

Случаи иммуноопосредованной гемолитической анемии наблюдались у пациентов, получавших антибактериальные средства класса цефалоспоринов, включая цефтриаксон (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.

В случае развития анемии следует рассмотреть диагноз анемии, ассоциированной с применением цефалоспоринов, и прекратить применение лекарственного средства для установления этиологии заболевания.

#### *Длительное лечение*

При длительном применении лекарственного средства следует регулярно проводить развернутый анализ крови.

#### *Риск колита/чрезмерного роста нечувствительных микроорганизмов*

Случаи колита и псевдомембранозного колита, ассоциированных с применением антибактериальных средств, были зарегистрированы на фоне приема почти всех антибактериальных препаратов, 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 применения лекарственного средства и 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 цефтриаксону микроорганизмами.

#### *Применение пациентам с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью*

При применении лекарственного средства пациентам с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности (см. «Способ применения и дозы»).

#### *Воздействие на результаты серологических исследований*

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

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

Цефтриаксон может приводить к ложным (сниженным) показателям уровня глюкозы крови при определении с помощью некоторых мониторинговых систем. Следует обратиться к инструкции для каждой такой системы. При необходимости использовать альтернативные тестовые методы.

### *Диапазон 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 использовать раствор лидокаина, цефтриаксон можно вводить только внутримышечно. Перед применением лекарственного средства 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.

### *Риск желчекаменной болезни*

В случае наличия 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 возросла при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сут и выше. Лекарственное средство следует с особой осторожностью применять детям. 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 применения лекарственного средства, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Риск желчного стаза*

При применении цефтриаксона зарегистрированы случаи панкреатита, возможно, вызваны непроходимостью желчных путей (см. «Побочные реакции»). Большинство таких пациентов имели факторы риска развития холестаза и образования билиарной слажи, такие как предварительная значительная терапия, тяжелая болезнь и полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что инициирующим или дополнительным фактором развития этого нарушения может быть образование желчных путей преципитатов вследствие применения цефтриаксона.

### *Риск почечнокаменной болезни*

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, исчезавших после прекращения применения цефтриаксона (см. «Побочные реакции»). В случае наличия симптомов следует произвести ультразвуковое обследование. Решение по применению лекарственного средства пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач, учитывая результаты оценки пользы-риска конкретного случая.

### *Риск энцефалопатии*

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 лекарственного средства.

### *Предостережения вспомогательных веществ*

1 г лекарственного средства содержит 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, которые соблюдают диету с контролируемым содержанием натрия.

### *Утилизация лекарственного средства*

Поступление лекарственного средства во внешнюю среду следует свести к минимуму. Следует предотвращать попадание лекарственного средства в канализационную систему или домашние отходы. Любое неиспользованное лекарственное средство после окончания лечения или срока годности следует вернуть в оригинальной упаковке поставщику (врачу или фармацевту) для правильной утилизации.

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

При применении цефтриаксона возможно возникновение таких побочных реакций, как головокружение, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами (см. «Побочные реакции»). При управлении автотранспортом или другими механизмами следует соблюдать осторожность.

## **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, лекарственное средство можно применять только если польза превышает риск.

### *Период кормления грудью*

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при его применении в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных младенцев. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых. Следует учитывать возможность сенсибилизации. В период кормления грудью следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении/отказе от применения лекарственного средства с учетом пользы от грудного кормления 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 лекарственного средства зависит от тяжести, чувствительности, локализации и типа инфекции, а также возраста и функции печени и почек пациента.

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

Взрослые и дети от 12 лет ( $\geq 50$  кг)

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

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

\* - При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении наивысшей 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 в возрасте от 12 лет ( $\geq 50$  кг), требующих особых схем дозирования.

#### Острый средний отит

Лекарственное средство может быть применено внутримышечно в дозе 1-2 г однократно.

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

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства.

Лекарственное средство применять в дозе 2 г однократно перед операцией.

#### *Гонорея*

Лекарственное средство применять в/м в дозе 500 мг однократно.

#### *Сифилис*

Рекомендуемая доза лекарственного средства составляет 0,5–1 г 1 раз в сутки с увеличением дозы до 2 г 1 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)]*

Лекарственное средство применять в дозе 2 г 1 раз в сутки в течение 14–21 дней. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует, следует учитывать национальные или местные рекомендации.

Дети

*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
50–80 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрибрюшные инфекции
Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)	Внебольничная пневмония	Госпитальная пневмония
50–100 мг/кг (максимально – 4 г)	1 раз в сутки	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции костей и суставов Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и есть 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 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 детей от 15 дней до 12 лет (< 50 кг), требующих особых схем дозирования.

### Острый средний отит

Для начального лечения острого среднего отита возможно применение лекарственного средства внутримышечно в дозе 50 мг/кг однократно. Некоторые данные свидетельствуют, что в случае, когда состояние ребенка тяжелое или предыдущая терапия была неэффективной, цефтриаксон может быть эффективным при внутримышечном введении в дозе 50 мг/кг/сут в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства.

Лекарственное средство применять в дозе 50–80 мг/кг однократно перед операцией.

### *Сифилис*

Рекомендованная доза лекарственного средства составляет 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)]*

Лекарственное средство применять в дозе 50–80 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14–21 дней. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует, следует

учитывать национальные или местные рекомендации.

### Новорожденные в возрасте 0-14 дней

Цефтриаксон противопоказан для применения недоношенным новорожденным до 41 недели с учетом внутриутробного развития (гестационный возраст + календарный возраст).

Доза цефтриаксона*	Частота ввода	Показания
20-50 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрибрюшные инфекции Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) Внебольничная пневмония Госпитальная пневмония Инфекции костей и суставов Ведение пациентов с нейтропенией, у которых развилась лихорадка и подозрение на бактериальную инфекцию
50 мг/кг	1 раз в сутки	Бактериальный менингит Бактериальный эндокардит

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

Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг.

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

### Острый средний отит

Для начального лечения острого среднего отита возможно применение лекарственного средства внутримышечно в дозе 50 мг/кг однократно.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства.

Лекарственное средство применять в дозе 20–50 мг/кг однократно перед операцией.

### Сифилис

Рекомендованная доза лекарственного средства составляет 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 заболевания. Учитывая общие рекомендации по антибиотикотерапии, применение цефтриаксона следует продолжать в течение 48–72 часов после исчезновения лихорадки или подтверждения достижения эрадикации бактериальной инфекции.

### Особые категории пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

При удовлетворительной функции почек и печени пациентам пожилого возраста отсутствует необходимость в коррекции дозировки лекарственного средства.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии необходимости коррекции дозировки пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью в том случае, если функция почек не нарушена.

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

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с нарушениями функции почек отсутствует необходимость в коррекции дозировки лекарственного средства в том случае, если печени не нарушена. Лишь при почечной недостаточности в предтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2 г.

Если пациент находится на диализе, нет необходимости в дополнительном введении цефтриаксона после диализа. Цефтриаксон не удаляется из организма путем перитонеального диализа или гемодиализа. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности применения лекарственного средства.

#### *Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени и почек*

При одновременном тяжелом нарушении функции почек и печени рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности лекарственного средства.

#### Способ ввода

Внутримышечное введение.

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

Если лидокаин применять в качестве растворителя, полученный раствор не следует вводить внутривенно (см. раздел «Противопоказания»). Рекомендуется ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лидокаина.

#### *Внутривенное введение*

Цефтриаксон можно вводить путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут (предпочтительный путь) или путем медленной внутривенной инъекции продолжительностью более 5 минут. Внутривенное прерывистое введение следует осуществлять в течение 5 минут, преимущественно в большие вены. Внутривенные дозы по 50 мг/кг или более следует 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 может происходить при смешивании цефтриаксона с растворами, содержащими кальций 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 следует растворить:

- 0,5 г в 2 мл раствора лидокаина 1%;
- 1 г в 3,5 мл раствора лидокаина 1%.

Для внутривенной инъекции следует растворить:

- 0,5 г в 5 мл воды для инъекций;
- 1 г в 10 мл воды для инъекций.

Рекомендуется использовать свежеприготовленный раствор для инъекций. Приготовленный раствор (с растворителем гидрохлоридом 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 следует 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**

Лекарственное средство применять детям в соответствии с дозировкой, указанной в разделе «Способ применения и дозы».

## **Передозировка**

При передозировке цефтриаксона может наблюдаться тошнота, рвота, диарея.

При передозировке следует проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ или перитонеальный диализ не уменьшат избыточные концентрации цефтриаксона в плазме крови. Специфического антидота не существует.

## **Побочные реакции**

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

Частоту побочных реакций на цефтриаксон определяли по данным клинических исследований. По частоте побочные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (частоту невозможно оценить из имеющихся данных).

### *Инфекции и инвазии:*

нечасто – грибковые инфекции половых органов; редко – псевдомембранозный колит (см. раздел «Особенности применения»); неизвестно – суперинфекции (см. раздел «Особенности применения»).

### *Со стороны системы крови и лимфатической системы:*

часто – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нечасто – гранулоцитопения, анемия, расстройства коагуляции; неизвестно – гемолитическая анемия (см. раздел «Особенности применения»), агранулоцитоз.

### *Со стороны иммунной системы:*

неизвестно – анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, повышенная чувствительность (см. раздел

«Особенности применения»), реакция Яриша-Герксгеймера (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы:*

нечасто – головная боль, головокружение; редко – энцефалопатия; неизвестно – судороги.

*Со стороны органов слуха и равновесия:*

неизвестно – вертиго.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:*

редко – бронхоспазм.

*Со стороны пищеварительного тракта:*

часто – жидкий стул, диарея (см. раздел «Особенности применения»); нечасто – тошнота, рвота; неизвестно – панкреатит (см. раздел «Особенности применения»), стоматит, глоссит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:*

часто – повышение уровня печеночных ферментов; неизвестно – преципитаты в желчном пузыре (см. раздел «Особенности применения»), ядерная желтуха, гепатит<sup>1</sup>, холестатический гепатит<sup>1, 2</sup>.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто – сыпь; нечасто – зуд; редко – крапивница; неизвестно – синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел «Особенности применения»), токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Особенности применения»), мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, реакция на лекарственное средство, сопровождающееся эозинофилией и систем-синдром) (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:*

редко – гематурия, глюкозурия; неизвестно – олигурия, образование преципитатов в почках (обратимые).

*Общие нарушения и состояние места введения:*

нечасто – флебит, боль в месте инъекции, лихорадка; редко – отек, озноб.

*Данные лабораторных анализов:*

нечасто – повышение уровня креатинина в плазме крови; неизвестно – ложноположительные результаты теста Кумбса (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), ложноположительные результаты анализа на галактоземию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), ложноположительные результаты неферментных методов определения глюкозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

1 - Обычно имеет обратимый характер при прекращении применения цефтриаксона.

2 - См. См. раздел «Особенности применения».

### Описание отдельных побочных реакций

#### *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 побочных 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 «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов в почках, преимущественно у детей в возрасте от 3 лет, получавших большие суточные дозы цефтриаксона (например,  $\geq 80$  мг/кг/сут) или общие дозы свыше 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 цефтриаксон вводили в дозах выше стандартной рекомендованной дозы. У детей, по данным проспективных исследований, частота образования преципитатов при внутривенном введении цефтриаксона была разной: в некоторых исследованиях – более 30%. При медленном введении цефтриаксона (в течение 20–30 минут) частота образования преципитатов, по-видимому, 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, возникших после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать соотношение пользы/риска при применении лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

#### **Срок годности**

Препарат Ротацеф – 3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре 15–25 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор стабилен в течение 24 ч при температуре 2–8 °С или в течение 6 ч при температуре 15–25 °С.

#### Несовместимость

Согласно литературным данным, раствор цефтриаксона несовместим с растворами амсакрина, ванкомицина, флуконазола и аминогликозидов.

Раствор цефтриаксона нельзя смешивать с определенными кальцийсодержащими растворителями, такими как раствор Рингера или раствор Гартмана, в связи с тем, что могут образовываться преципитаты.

Раствор цефтриаксона не следует смешивать или добавлять к другим препаратам, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Раствор цефтриаксона не следует смешивать или вводить одновременно с растворами, содержащими кальций, включая растворы для парентерального питания (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

При применении цефтриаксона в комбинации с другим антибиотиком вводить растворы через отдельные шприцы или в отдельных растворах для инфузий.

### **Упаковка**

1 флакон в комплекте с 1 ампулой растворителя (раствор лидокаина гидрохлорида 1% - 3,5 мл) в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Зентива Саглик Урунлери Сан. ве Тидж. А.Ш., Турция

### **Источник инструкции**

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