

## **Состав**

*действующее вещество:* цефтриаксон;

1 флакон содержит цефтриаксон натрия эквивалентно цефтриаксона 2 г.

## **Лекарственная форма**

Порошок для инъекций.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного использования. Остальные бета-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 подавлены у некоторых аэробных грамотрицательных бактерий.
- пониженной аффинности пенициллинсвязывающих белков к цефтриаксону.
- непроницаемости наружной мембраны у грамотрицательных бактерий.
- бактериального эфлюксного насоса.

### Предельные значения при определении чувствительности

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

Патоген	Метод разведения (минимальная ингибирующая концентрация, мг/л)	
	Чувствительный	Резистентный
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (группы А, В, С и G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5с.	> 2
Streptococci группы Viridans	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 0,12с.	> 0,12
Moraxella catarrhalis	≤ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	≤ 0,12с.	> 0,12
Не связаны с видом	≤ 1d.	> 2

a. вывод о чувствительности сделан на основе чувствительности к цефокситину;

b. вывод о чувствительности сделан на основе чувствительности к пенициллину;

с. редко встречаются изоляты с минимальной ингибирующей концентрацией, превышающей предельные значения чувствительности. Если это наблюдается, следует провести повторное тестирование, а в случае подтверждения – отправить в референтную лабораторию;

d. предельные значения касаются суточной внутривенной дозы 1 г × 1 и высокой дозы не менее 2 г × 1.

#### В общем чувствительные виды

##### *Грамположительные аэробы*

*Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный)<sup>1</sup>, коагулазонегативные стафилококки (метициллиночувствительный)<sup>1</sup>, *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, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой

##### *Грамположительные аэробы*

*Staphylococcus epidermidis*<sup>2</sup>, *Staphylococcus haemolyticus*<sup>2</sup>, *Staphylococcus hominis*<sup>2</sup>.

##### *Грамнегативные аэробы*

*Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*<sup>3</sup>, *Klebsiella pneumoniae*<sup>3</sup>, *Klebsiella oxytoca*<sup>3</sup>, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

##### *Анаэробы*

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

#### Первоначально резистентные микроорганизмы

##### *Грамположительные аэробы*

*Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*.

##### *Грамнегативные аэробы*

*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

## *Анаэробы*

*Clostridium difficile*.

## *Другие*

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

1 - Все метициллинорезистентные стафилококки резистентны к цефтриаксону.

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

3 - 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 после однократного в/м введения 1 г препарата составляет 81 мг/л и достигается через 2–3 ч после введения. Площадь под кривой «концентрация – время» в плазме крови после внутримышечного введения равна таковой после внутривенного введения эквивалентной дозы.

#### *Внутривенный ввод*

После в/в болюсного введения цефтриаксона в дозе 500 мг и 1 г средний пиковый уровень цефтриаксона в плазме крови составляет примерно 120 и 200 мг/л соответственно. После внутривенных инфузий цефтриаксона в дозе 500 мг, 1 г и 2 г уровень цефтриаксона в плазме крови составляет примерно 80, 150 и 250 мг/л соответственно.

### *Деление*

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 синвиальную жидкости.

Увеличение средней пиковой концентрации в плазме крови на 8-15% (C<sub>max</sub>) 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% таковой в плазме 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 инфекции. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер, и его присутствие 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 крови составляет около 95% при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л. Связывание насыщается, и степень связывания уменьшается с ростом концентрации (до 85% при концентрации в плазме крови 300 мг/л).

#### *Биотрансформация*

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

#### *Вывод*

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

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

У больных с нарушением функций почек и печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза), даже у пациентов с тяжелым нарушением 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 нарушением 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 наблюдаемому парадоксальному увеличению общего клиренса препарата с увеличением объема распределения параллельно такому общему клиренсу.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов от 75 лет средний период полувыведения обычно в 2 - 3 раза выше, чем у взрослых молодого 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, младенцев и детей, чем у взрослых.

#### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения зависят от дозы. Нелинейность является результатом насыщения связывания с белками плазмы крови и 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*, – это процент интервала дозирования, при котором несвязанная концентрация остается выше минимальной ингибирующей концентрации цефтриаксона для отдельных целевых видов (т.е. %Т ингибирующей концентрации).

## **Показания**

Лечение 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.

Эфмерин 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.

Эфмерин следует назначать вместе с другими антибактериальными препаратами, если возможный диапазон бактериальных возбудителей не подпадает под спектр действия (см. раздел «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 гиперчувствительности

(например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамовых 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 кальциесодержащих 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»). См. раздел инструкции по медицинскому применению лидокаина, особенно раздел «Противопоказания».

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, не следует вводить внутривенно.

#### **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 Эфмерин 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 одновременно вводить 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 взрослых и новорожденных было показано, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. раздел Способ применения и дозы, Противопоказания, Особенности применения, Побочные реакции, "Несовместимость").

Совместное применение препарата с пероральными антикоагулянтами может усиливать эффект антагониста витамина К и риск кровотечения. Рекомендуется часто проверять международное нормализованное соотношение и правильно корректировать дозу антагониста витамина К как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. «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 комбинации 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.

Подобным образом, 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.

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

Одновременное применение пробенецида не снижает выведение цефтриаксона.

## **Особенности применения**

### Реакции гиперчувствительности

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

При применении цефтриаксона сообщалось о тяжелых реакциях со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз и реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)), которые могут быть опасными для жизни или летальными; однако частота этих явлений неизвестна.

### Реакция Яриша Герксгеймера (JHR)

У некоторых пациентов со спирохетозами может возникнуть реакция Яриша-Герксгеймера (JHR) в начале лечения цефтриаксоном. JHR, как правило, является самоограничивающимся состоянием или может быть назначено симптоматическое лечение. В случае возникновения такой реакции лечение антибиотиками не следует 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, которые имели летальное последствие. 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 зарегистрированы подтвержденные случаи образования внутрисосудистых преципитатов, кроме таких у новорожденных, которым вводили цефтриаксон и кальциесодержащие растворы или любые другие кальциесодержащие препараты. В исследованиях *in vitro* было показано, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастов.

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 на время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции», «Фармакокинетика» и «Несовместимость»).

## Дети

Безопасность и эффективность применения цефтриаксона новорожденным, младенцам и детям 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 сыворотки крови.

Эфмерин 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, 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.

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, которые ассоциировались с применением антибактериальных средств, были зарегистрированы на фоне применения почти всех антибактериальных средств, включая цефтриаксон. Степень тяжести 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 применения препарата (см. Способ применения и дозы).

### Воздействие на результаты серологических исследований

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

При определении глюкозы в моче ферментными методами могут быть получены ложноположительные результаты. На протяжении применения препарата уровни глюкозы в моче следует определять с помощью ферментных методов анализа (см. «Побочные реакции»).

### Натрия

Каждый грамм содержит 3,6 ммоль натрия. Это следует учесть пациентам, которые соблюдают диету с контролируемым содержанием натрия.

### Диапазон антибактериальной активности

Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериальной активности и может быть неприемлем для применения в качестве монотерапии при лечении определенных типов инфекции, кроме случаев, когда возбудитель уже подтвержден (см. раздел «Способ применения и дозы»). В случае полимикробных инфекций, когда среди подозреваемых возбудителей 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 учитывать 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. 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 препарата, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая (см. «Побочные реакции»).

### Желчный стаз

Случаи панкреатита, возможно, вызванные 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 предварительная значительная терапия, тяжелая болезнь и полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что иницирующим или дополнительным фактором развития

этого нарушения может быть образование желчных путей преципитатов вследствие применения препарата.

### 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, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая.

### Утилизация неиспользованного и с просроченным сроком годности

Поступление лекарственного средства во внешнюю среду следует свести к минимуму. Лекарственное средство не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так называемую систему сбора отходов, если таковая имеется.

### **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. Во время беременности, в частности в первом триместре, цефтриаксон можно применять только в том случае, если польза превышает риск.

#### *Кормление грудью*

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при применении препарата в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных детей. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой

инфекции слизистых. Следует учитывать возможность сенсibilизации. 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.

Нижеследующие дозы общерекомендуются для этих показаний. В особо тяжелых случаях следует применять высокую дозу из рекомендуемого диапазона.

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

Доза цефтриаксона*	Частота введения**	Показания
1 - 2 г	Один раз в сутки	Внебольничная пневмония  Острое осложнение хронической обструктивной болезни легких  Внутрибрюшные инфекции  Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)

2 г	Один раз в сутки	Госпитальная пневмония Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции костей и суставов
2 - 4 г	Один 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 высокой дозы из рекомендуемого диапазона.

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

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

#### *Острый средний отит*

Может применяться однократная внутримышечная доза 1-2 г Эфмерина.

Некоторые данные свидетельствуют, что в случае, когда состояние пациента тяжелое или предварительная 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 2 г однократно перед операцией.

#### *Гонорея*



Разовая доза – 500 мг внутримышечно.

### *Сифилис*

Общерекомендованными дозами являются 500 мг – 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 (ранняя (II стадия) и поздняя (III стадия))

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

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

### *Острый средний отит*

Для начального лечения острого среднего отита может применяться однократная внутримышечная инъекция препарата в дозе 50 мг/кг. 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.

50 – 80 мг/кг однократно перед операцией.

### *Сифилис*

В общем, рекомендуемыми дозами являются 75–100 мг/кг (максимально 4 г) один 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 один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендованная продолжительность лечения варьирует, следует учитывать национальные или

местные рекомендации.

### *Новорожденные в возрасте до 14 дней*

Эфмерин противопоказан для применения недоношенным новорожденным  $\leq 41$  неделя с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения).

Показания у новорожденных в возрасте до 14 дней, требующих особых схем дозировки.

### *Острый средний отит*

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

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

### *Сифилис*

Общерекомендуемая доза составляет 50 мг/кг один 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 пациентам 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*

Пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости снижать дозу цефтриаксона, 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.

Больным, находящимся на диализе, нет необходимости в дополнительном введении препарата после диализа. Цефтриаксон не удаляется из организма путем перитонеального диализа или гемодиализа. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности применения препарата.

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

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

### Способ введения

#### *Внутримышечное введение*

Эфмерин 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 не следует вводить внутривенно (см. раздел «Противопоказания»). Для получения подробной информации рекомендуется ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лидокаина.

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

#### *Внутривенный ввод*

Эфмерин 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 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 нужно (или ожидается, что потребуются) лечение кальциосодержащими 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.

## **Дети**

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

## **Передозировка**

При передозировке возможны тошнота, рвота, диарея. При передозировке гемодиализ или перитонеальный диализ не уменьшат избыточные концентрации препарата в плазме крови. 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 ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), нераспространены ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), редко распространены ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), 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 гиперчувствительности *b*, реакция Яриша-Герксгеймера.

*Со стороны нервной системы:* нераспространенные – головная боль, головокружение; 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 *b*, жидкий стул; нераспространенные – тошнота, рвота; частота неизвестна *a* – панкреатит, стоматит, глоссит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* распространены – повышение уровня печеночных ферментов; частота неизвестна *a* – 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, реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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

*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 а – ложноположительные результаты теста Кумбса, ложноположительные результаты анализа на галактоземию, ложноположительные результаты ферментных методов определения глюкозы.

а - На основе постмаркетинговых отчетов. Поскольку информация об этих реакциях добровольно поступает от населения неопределенной численности, невозможно достоверно оценить их частоту, поэтому она характеризуется как неизвестная.

б - 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», «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

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 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 применения 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, очевидно, 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»).

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте.

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

Приготовленный раствор хранить не более 6 ч при комнатной температуре и не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

### **Несовместимость**

Цефтриаксон несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

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

**Упаковка**

По 2 г препарата в стеклянном флаконе, закрываемся резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с компонентом флип-офф, по одному флакону в коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Ананта Медикаер Лимитед.

**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](#).