

## **Состав**

*действующее вещество:* ceftriaxone;

1 флакон содержит цефтриаксона натрия эквивалентно цефтриаксона 1 г.

## **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Цефтриаксон подавляет синтез клеточной стенки бактерий после присоединения к пенициллиносвязывающих белков. 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-лактамаз, включая бета-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы и ферменты Amp C, которые могут быть индуцированные или устойчиво подавлены в некоторых аэробных грамотрицательных бактерий;
- пониженной аффинности пенициллиносвязывающих белков по цефтриаксона;
- непроницаемости наружной мембраны у грамотрицательных бактерий;
- бактериального эфлюксного насоса.

*Предельные значения при определении чувствительности*

Предельные значения для МПК, определенные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST):

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

a. Вывод о чувствительности сделано на основе чувствительности к цефокситину.

b. Вывод о чувствительности сделано на основе чувствительности к пенициллину.

c. Редко встречаются изоляты с МПК, 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 × 1 и высокой дозы менее 2 г × 1.

#### *Чувствительны виды*

##### Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллинчувствительные) f, коагулазоотрицательные стафилококки (метициллинчувствительные) f, 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, которые могут приобретать резистентности*

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*.

*Резистентные микроорганизмы*

Грамположительные аэробы

*Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*.

Грамотрицательные аэробы

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

Анаэробы

*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 резистентные.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание.

#### *Внутримышечное введение*

После внутримышечной инъекции средний пиковый уровень цефтриаксона в плазме крови составляет примерно половину от такового, который наблюдается после внутривенного введения эквивалентной дозы. Максимальная концентрация в плазме крови после одноразового внутримышечного введения 1 г препарата составляет 81 мг/л и достигается через 2–3 часа после введения. Площадь под кривой «концентрация – время» в плазме крови после внутримышечного введения равняется таковой после внутривенного введения эквивалентной дозы.

#### *Внутривенное введение*

После внутривенного 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.

### Распределение.

Объем распределения цефтриаксона составляет 7–12 л. Концентрации, которые намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства значимых возбудителей инфекций, определяются в тканях, включая легкие, сердце, желчевыводящие пути, печень, миндалины, среднее ухо и слизистую носа, кости, а также спинномозговую, плевральную и синовиальную жидкости, секрет простаты. Увеличение средней пиковой концентрации в плазме крови на 8–15 % (С<sub>max</sub>) наблюдалось при повторном введении; равновесное состояние достигается 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 в сравнении с 2 % у пациентов без воспаления оболочек головного мозга. Пиковые концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигаются примерно через 4–6 часов после внутривенной инъекции. Цефтриаксон проходит через

плацентарный барьер, а также в малых концентрациях определяется в грудном молоке (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Связывание с белками плазмы составляет примерно 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л. Связывание является насыщаемым, и степень связывания уменьшается с увеличением концентрации (до 85 % при концентрации в плазме крови 300 мг/л).

### Биотрансформация

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

### *Выведение*

Общий плазменный клиренс цефтриаксона (связанного и несвязанного) составляет 10–22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 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 или печени фармакокинетика цефтриаксона меняется в незначительной степени, 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 в результате уменьшения связывания с белками и соответствующим увеличением внепочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения цефтриаксона не увеличивается в связи с компенсаторным увеличением почечного клиренса. Это происходит также в результате увеличения свободной фракции цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному увеличению общего клиренса препарата с увеличением объема распределения параллельно таковому общему клиренсу.

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### *Дети*

Период полувыведения цефтриаксона удлинённый у новорожденных в возрасте до 14 дней. Уровень свободного цефтриаксона может в дальнейшем увеличиваться 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 детей, чем у взрослых.

### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика цефтриаксона является нелинейной, и все основные фармакокинетические параметры, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы и уменьшаются в меньшей степени, чем пропорционально дозе. Нелинейность наблюдается в результате 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, который демонстрирует наилучшую корреляцию с эффективностью *in vivo*, является процентом интервала дозирования, при котором несвязанная концентрация остается выше минимальной ингибирующей концентрации цефтриаксона для отдельных целевых видов (то есть %T > минимальной ингибирующей концентрации).

## **Показания**

Препарат следует применять для лечения нижеперечисленных инфекций у взрослых и детей, в том числе доношенных новорожденных (от 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.

*Препарат можно применять для:*

- лечение острого осложнения хронической обструктивной болезни легких у взрослых,
- для лечения диссеминированного боррелиоза Лайма (раннего (II стадия) и позднего (IIII стадия)) у взрослых и детей, включая новорожденных в возрасте от 15 дней
- предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства
- для ведения пациентов с нейтропенией, в которых развилась лихорадка с подозрением на бактериальную инфекцию
- у пациентов с бактериемией, которая возникла в связи с любой из вышеупомянутых инфекций или если есть подозрение на любую из вышеупомянутых инфекций.

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

Следует принимать во внимание официальные рекомендации относительно соответствующего применения антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или любого другого цефалоспорины. Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

*Цефтриаксон противопоказан:*

- недоношенным новорожденным в возрасте  $\leq 41$  неделю с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения) \*;
- доношенным новорожденным (в возрасте  $\leq 28$  дней):
- с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом, поскольку при таких состояниях связывания билирубина, вероятно, нарушенное \*;

- требующих (или ожидается, что будут требовать) 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 связи с альбумином сыворотки крови, что приводит к возможному риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

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

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

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

Растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, не следует использовать для восстановления лекарственного средства Цефтриаксон во флаконах или для дальнейшего разведения восстановленного раствора для внутривенного введения, поскольку может образоваться преципитат. Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона также могут образовываться при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе. Цефтриаксон нельзя вводить одновременно с растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, в том числе с кальцийсодержащими растворами для длительных инфузий, такими как растворы для парентерального питания, с помощью Y-образной системы. Однако остальным пациентам, кроме новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один за другим, если между инфузиями тщательно промыть систему совместимой жидкостью. В исследованиях *in vitro* с использованием плазмы пуповинной крови взрослых и новорожденных было показано, что новорожденным грозит повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Совместное применение препарата с пероральными антикоагулянтами может усиливать эффект антагониста витамина К и риск кровотечения. Рекомендуется часто проверять международное нормализованное отношение и должным



образом корректировать дозу антагониста витамина К как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. раздел «Побочные реакции»).

Существуют противоречивые данные относительно потенциального усиления 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 неизвестна.

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, которые применяют цефтриаксон, возможны ложноположительные результаты теста Кумбса.

Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может быть причиной ложноположительных результатов 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.

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

Одновременное применение пробенецида не снижает выведение цефтриаксона.

## **Особенности применения**

### *Реакции гиперчувствительности.*

Как и при применении других цефалоспоринов и бета-лактамовых антибиотиков, были сообщения о случаях тяжелых острых реакций гиперчувствительности (включая анафилактический шок), иногда с летальным исходом, даже если в подробном анамнезе не было соответствующих указаний. При развитии таких реакций применение препарата следует немедленно прекратить и провести

надлежащие неотложные меры.

Вероятность анафилактических реакций повышается у пациентов с анафилаксией в анамнезе, с реакциями гиперчувствительности к различным аллергенам. С осторожностью применять пациентам со склонностью к аллергическим диатезам.

При применении цефтриаксона зарегистрированы случаи таких тяжелых побочных реакций со стороны кожи как синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) и DRESS-синдром (медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными проявлениями), которые могут представлять угрозу жизни или иметь летальный исход; однако частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Реакция Яриша-Герксгеймера.*

У некоторых пациентов с инфекциями, вызванными спирохетами, может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера вскоре после начала лечения цефтриаксоном. Реакция Яриша-Герксгеймера является обычно самоограничивающимся состоянием или же может потребовать симптоматического лечения. Если развилась такая реакция, лечение антибиотиком прекращать не следует.

#### *Протромбиновое время.*

Цефтриаксон может увеличивать протромбиновое время, поэтому пациентам с нарушением синтеза или недостаточностью витамина К (например, в случае хронических заболеваний печени, если пациент пожилого возраста, вследствие недоедания), а также пациентам, которые получали длительную терапию антикоагулянтами, предшествовавшую назначению Цефтрактама, следует контролировать протромбиновое время и при его увеличении до начала или во время терапии препаратом назначать витамин К (10 мг/неделю).

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

О случаях антибиотик-ассоциированного колита/псевдомембранозного колита были сообщения при применении почти всех антибактериальных средств, включая цефтриаксон/сульбактам. Тяжесть проявлений может колебаться от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом. Применение антибактериальных средств подавляет нормальную флору толстого кишечника, что приводит к усиленному росту *C. difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины А и В, что, в свою очередь, способствует развитию диареи, связанной с *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, избыточно продуцирующие токсины, повышают заболеваемость и летальность, поскольку такие инфекции могут быть

резистентными к антибактериальной терапии и требовать колектомии. Поэтому важно рассматривать возможность данного диагноза у всех пациентов, у которых во время или после применения антибиотика возникла диарея (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо собрать детальный медицинский анамнез, поскольку диарея, ассоциированная с *C. difficile*, может возникать в течение 2-х месяцев после окончания применения антибактериальных средств. Следует рассмотреть необходимость прекращения терапии цефтриаксоном/сульбактамом и применения специфической терапии против *C. difficile*. По клиническим показаниям следует назначить соответствующее количество жидкости и электролитов, белковых добавок, антибиотикотерапию, к которой чувствительна *C. difficile*, и хирургическое обследование. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует.

Как и при применении других антибактериальных средств, возможно развитие суперинфекции, вызванной нечувствительными к препарату микроорганизмами.

При длительном применении антибиотика возможны трудности в контроле нечувствительных к препарату микроорганизмов. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентами. При возникновении суперинфекции необходимо принять соответствующие меры.

#### *Желчекаменная болезнь.*

После применения препарата, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные, при ультразвуковом исследовании желчного пузыря могут наблюдаться тени, которые ошибочно воспринимаются за камни. Это преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, которые исчезают после завершения или прекращения терапии цефтриаксоном. Изредка образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона сопровождалось симптоматикой. При наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение. Врач должен рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата, учитывая результаты оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Желчный стаз.*

При применении цефтриаксона были зарегистрированы случаи панкреатита, возможно, вызванные обструкцией желчных путей. Большинство пациентов имели факторы риска развития холестаза и билиарного сладжа, такие как предыдущая значительная терапия, тяжелая болезнь, полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что триггером или кофактором этого осложнения может быть образование в желчных путях преципитатов в результате применения цефтриаксона/сульбактама.

### *Почечнокаменная болезнь.*

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, которые исчезали после отмены цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»). При наличии симптомов следует сделать ультразвуковое обследование. Решение о применении препарата пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач с учетом результатов оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае.

### *Дети.*

Безопасность и эффективность цефтриаксона/сульбактама у новорожденных, младенцев и детей были установлены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Цефтриаксон, входящий в состав препарата, может вытеснять билирубин со связи с сывороточным альбумином.

Цефтриаксон противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным с риском развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

### *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.*

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

У пациентов с нарушенной функцией почек, при условии нормальной функции печени, дозу Цефтрактама уменьшать не нужно. При почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин) необходимо, чтобы суточная доза цефтриаксона не превышала 2 г.

У пациентов с нарушенной функцией печени, при условии сохранения функции почек, дозу Цефтрактама уменьшать нет необходимости.

В случаях одновременной тяжелой патологии печени и почек концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови необходимо регулярно контролировать. У пациентов, находящихся на гемодиализе, дозу препарата после проведения этой процедуры изменять нет необходимости.

Следует соблюдать осторожность при применении цефтриаксона пациентам с почечной недостаточностью, которые одновременно получают аминогликозиды и диуретики.

### *Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами.*

Описаны случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках с летальным исходом у недоношенных и доношенных младенцев до 1 месяца. По меньшей мере одному из этих пациентов цефтриаксон и кальций вводили в разное время и через разные 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 новорожденные имеют повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастных групп.

Пациентам любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или одновременно вводить вместе с какими-либо кальцийсодержащим внутривенными растворами, даже при использовании различных инфузионных систем или при введении препаратов в различные инфузионные участки.

Однако детям от 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один после одного, при условии введения препаратов через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены/тщательного промывания инфузионной системы между введением этих средств физиологическим солевым раствором, чтобы предотвратить образование преципитатов. Пациентам, нуждающимся в непрерывных инфузиях кальцийсодержащих растворов для полного парентерального питания (ППП), врач может назначить альтернативное антибактериальное лечение, не связанное с подобным риском образования преципитатов. Если применение цефтриаксона пациентам, которые нуждаются в ППП, признано необходимым, растворы для ППП и цефтриаксон можно вводить одновременно, но через разные инфузионные системы и в разные участки тела. Кроме того, введение растворов для ППП можно приостановить на время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

#### *Иммуноопосредованная гемолитическая анемия.*

Были сообщения о случаях иммуноопосредованной гемолитической анемии у пациентов, получавших цефалоспорины, включая цефтриаксон (см. раздел «Побочные реакции»). Тяжелые случаи гемолитической анемии (в т.ч. с летальным исходом) были зарегистрированы в течение лечения цефтриаксоном как у взрослых, так и у детей. В случае развития анемии во время лечения препаратом следует рассмотреть возможность данного диагноза и отменить антибиотик до определения этиологии анемии.

### *Длительное лечение.*

В течение длительного лечения препаратом рекомендуется регулярно контролировать развернутый анализ крови.

### *Натрий.*

Цефтриаксона натриевая соль и сульбактама натриевая соль содержат натрий, что необходимо учитывать пациентам, придерживающимся диеты с контролируемым содержанием натрия.

### *Влияние на результаты серологических исследований.*

При применении цефтриаксона/сульбактама тест Кумбса может давать ложноположительные результаты. Также цефтриаксон может вызывать ложноположительные результаты при проведении пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче ферментативными методами. Поэтому в течение лечения препаратом уровни глюкозы в моче следует определять с помощью ферментативных методов анализа (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Применение лидокаина.*

Если раствор лидокаина применять как растворитель, препарат можно вводить только внутримышечно. Перед введением препарата следует обязательно учесть противопоказания к применению лидокаина, предостережения и другую соответствующую информацию, приведенную в инструкции для медицинского применения лидокаина (см. раздел «Противопоказания»). Раствор лидокаина ни в коем случае нельзя вводить внутривенно.

### *Утилизация лекарственного средства.*

Поступление лекарственного средства в окружающую среду следует свести к минимуму. Следует избегать попадания 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**

Во время лечения цефтриаксоном могут возникать побочные реакции как головокружение, что может влиять на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами (см. Раздел «Побочные

реакции»). Пациентам следует быть осторожными при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

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

### *Беременность.*

Цефтриаксон и сульбактам проникают через плацентарный барьер. Существуют ограниченные данные по применению его беременным женщинам.

Исследования на животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном воздействии на эмбрион/плод, пери- и постнатальное развитие. В период беременности, особенно в I триместре, препарат можно применять, только если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

### *Кормление 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 оболочек. Следует учитывать возможность сенсibilизации. Необходимо 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 было 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 от возраста и функции печени и почек пациента.

Ниже приведены дозы является общепризнанным рекомендованными для этих показаний. В особо тяжелых случаях следует применять высшую дозу из рекомендованного диапазона.

### Таблица 1

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

<b>Доза цефтриаксона*</b>	<b>Частота введения**</b>	<b>Показания</b>
1-2 г	Один раз в сутки	Внебольничная пневмония  Острое осложнение хронической обструктивной болезни легких  Внутрибрюшинные 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 есть подозрение на бактериальную инфекцию  Бактериальный эндокардит  Бактериальный менингит

\* При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении высшей дозы с рекомендованного диапазона.

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

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

*Острый средний отит*

Может быть применена однократно доза 1-2 г Алвобак.

Некоторые данные свидетельствуют, что в случае, когда состояние пациента тяжелое, или предшествующая терапия была неэффективной, Алвобак может быть эффективным при введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.



Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства

2 г однократно перед операцией.

### *Гонорея*

Разовая доза 500 мг в.

### *Сифилис*

Обще рекомендованными дозами есть 500 мг-1 г один раз в сутки с увеличением дозы до 2 г один раз в сутки при нейросифилисе течение 10-14 дней.

Рекомендации по дозированию при сифилисе, включая нейросифилис, основанные на ограниченных данных. Следует также учитывать национальные или местные советы.

Диссеминированный боррелиоз Лайма (ранний (II стадия) и поздний (ИИИ стадия))

По 2 г один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует, следует также учитывать национальные или местные советы.

### Дети

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

Детям с массой тела 50 кг и более следует применить обычные дозы для взрослых.

### Таблица 2

<b>Доза цефтриаксона*</b>	<b>Частота введения**</b>	<b>Показания</b>
50-80 мг/кг	Один раз в сутки	Внутрибрюшные инфекции Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) Внебольничная пневмония Госпитальная пневмония

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

\* При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении высшей дозы с рекомендованного диапазона.

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

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

### *Острый средний отит*

Для начального лечения острого среднего отита может быть применена одноразовая инъекция Алвобаку в дозе 50 мг / кг. Некоторые данные свидетельствуют, что в случае, когда состояние ребенка тяжелое или предшествующая терапия была неэффективной, Алвобак может быть эффективным при введении в дозе 50 мг / кг в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства

50-80 мг / кг однократно перед операцией.

### *Сифилис*

Обще рекомендованными дозами является 75-100 мг / кг (максимально-4 г) один раз в сутки в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе,

включая нейросифилис, базируются на очень ограниченных данных. Следует также учитывать национальные или местные советы.

Диссеминированный боррелиоз Лайма (ранний (II стадия) и поздний (IIII стадия))

50-80 мг / кг один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует, следует также учитывать национальные или местные советы.

*Новорожденные 0-14 дней*

Алвобак противопоказан недоношенным новорожденным с постменструальном возрасте до 41 недели (гестационный возраст + календарный возраст).

Таблица 3

<b>Доза цефтриаксона*</b>	<b>Частота введения**</b>	<b>Показания</b>
20-50 мг/кг	Один 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 есть подозрение на бактериальную инфекцию
50 мг/кг	Один раз в сутки	Бактериальный менингит Бактериальный эндокардит

\* При документально подтвержденной бактериемии следует рассмотреть вопрос о применении высшей дозы с рекомендованного диапазона.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг / кг.

Показания у новорожденных 0-14 дней, требующих особых схем дозирования

### *Острый средний отит*

Для начального лечения острого среднего отита может быть применена однократная инъекция Алвобаку в дозе 50 мг / кг.

Предоперационная профилактика инфекций в месте хирургического вмешательства

20-50 мг / кг однократно перед операцией.

### *Сифилис*

Общерекомендованной дозой является 50 мг / кг один раз в сутки в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, включая нейросифилис, базируются на очень ограниченных данных. Следует также учитывать национальные или местные советы.

### Продолжительность лечения

Продолжительность лечения зависит от течения болезни. Учитывая общие рекомендации по антибиотикотерапии, применения 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 у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью в том случае, если функция почек не нарушена.

Нет данных исследований по пациентам 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. Только в случае почечной недостаточности в передтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл / мин) суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2 г.

Больным, находящимся на гемодиализе, нет необходимости в дополнительном введении препарата после диализа. Цефтриаксон выводится из организма путем перитонеального диализа или гемодиализа. Рекомендуется клинический мониторинг безопасности и эффективности препарата.

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

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

#### Способ введения

##### *Внутримышечное введение*

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

Если лидокаин применяют как растворитель, полученный раствор никогда не следует вводить (см. Раздел «Противопоказания»). Для детальной информации рекомендуется ознакомиться с инструкцией по применению лидокаина.

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

##### *Внутривенное введение*

Алвобак можно вводить путем инфузии продолжительностью не менее 30 минут (путь, которому отдается предпочтение) или путем медленной инъекции длительностью более 5 минут. Внутривенное прерывистое введение следует проводить в течение 5 минут преимущественно в крупные вены. Дозы по 50 мг / кг или более следует вводить путем инфузии новорожденным и детям до 12 лет. Новорожденным в дозу следует вводить в течение 60 минут с целью уменьшения потенциального риска билирубиновой энцефалопатии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Вопрос о м введении следует рассматривать, когда внутривенный путь введения невозможен или менее приемлемый для пациента. Дозы, превышающие 2 г, следует вводить

внутривенно.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным ( $\leq 28$  дней), если им нужно (или ожидается, что потребуются) лечение кальцийсодержащих 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 дальнейшего разведения восстановленного раствора для внутривенного введения, поскольку может образоваться преципитат. Возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона также 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»).

С целью предоперационной профилактики инфекций в месте хирургического вмешательства цефтриаксон следует вводить с 30-90 минут до хирургического вмешательства.

## **Дети**

Препарат применять детям в соответствии с дозировкой, указанным в разделе «Способ применения и дозы».

## **Передозировка**

В случае передозировки гемодиализ или перитонеальный диализ не снизит чрезмерные концентрации препарата в плазме крови. При передозировке может наблюдаться тошнота, рвота, диарея. Специфического антидота не существует. Лечение передозировки симптоматическое.

## **Побочные реакции**

Побочными реакциями, чаще всего наблюдались при применении цефтриаксона, является 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 часто ( $\geq 1/10$ );
- часто ( $\geq 1/100 < 1/10$ );
- нечасто ( $\geq 1/1000 < 1/100$ );
- редко ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ );
- частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

*Инфекции и инвазии:* возможно развитие суперинфекции (вторичные грибковые инфекции, в т.ч. кандидомикоз, микоз половых органов и инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами).

*Пищеварительный тракт:* жидкие испражнения/диарея, тошнота, рвота, метеоризм, стоматит, глоссит, дисгевзия, желудочно-кишечное кровотечение; панкреатит (возможно, из-за обструкции желчных путей преципитатами кальциевой соли цефтриаксона), псевдомембранозный энтероколит.

*Гепатобилиарная система:* псевдохолелитиаз желчного пузыря, преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой у детей, обратный холелитиаз у детей; повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы в плазме крови, гипербилирубинемия, ядерная желтуха.

*Система кроветворения:* эозинофилия, лейкопения, лейкоцитоз, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гранулоцитопения, базофилия, анемия, включая гемолитическую анемию, удлинение/укорочение протромбинового времени, коагулопатии, эпистаксис, гипопротромбинемия, агранулоцитоз. Во время длительного лечения следует регулярно контролировать картину крови.

*Иммунная система:* реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции (в т.ч. анафилактический шок), анафилктоидные реакции, сывороточная болезнь, реакция Яриша-Герксгеймера.

*Нервная система:* головная боль, головокружение, тремор, судороги.

*Органы слуха и равновесия:* вертиго.

*Мочевыделительная система:* повышение уровня мочевины и креатинина в крови, цилиндрурия, глюкозурия, гематурия, олигурия, интерстициальный нефрит.

*Кожа и подкожная клетчатка:* кожные высыпания, аллергический дерматит, зуд, крапивница, отеки, включая ангионевротический отек, экзантема,

мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), DRESS-синдром (медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными проявлениями), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

*Сердечно-сосудистые расстройства:* повышение/снижение артериального давления, ощущение сердцебиения.

*Дыхательные расстройства:* одышка, бронхоспазм.

*Общие расстройства и реакции в месте введения препарата:* озноб, лихорадка, слабость; при внутривенном введении – флебиты, болезненность, уплотнение по ходу вены. При внутримышечном введении – болезненность в месте введения. Внутримышечная инъекция *без применения лидокаина* болезненна.

*Влияние на результаты лабораторных анализов:* могут отмечаться ложноположительные результаты реакции Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче не ферментативными методами. Во время лечения Цефтрактамом глюкозурию при необходимости следует определять только ферментным методом.

Случаи диареи после применения цефтриаксона/сульбактама могут быть связаны с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*. Тактика лечения должна включать введение адекватного количества 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 (< 28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и препараты кальция. При аутопсии в легких и почках были обнаружены преципитаты кальциевой соли цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием малого объема крови у них и более длительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи *образования преципитатов в почках*, преимущественно у детей старше 3 лет, получавших большие суточные дозы препарата ( $\geq 80$  мг/кг/сутки), или при кумулятивной дозе свыше 10 г и имевших дополнительные факторы риска (ограниченное употребление жидкости, дегидратация, ограничение подвижности, постельный режим). Образование преципитатов может сопровождаться симптомами или быть бессимптомным,



может приводить к почечной недостаточности, которая обычно исчезает после прекращения применения цефтриаксона.

Зарегистрированы случаи образования *преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре*, преимущественно у пациентов, которым препарат вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований цефтриаксона, частота образования преципитатов при внутривенном введении была 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 таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После прекращения применения цефтриаксона преципитаты обычно исчезают (см. раздел «Особенности применения»).

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор хранить в защищенном от света месте в течение 6 часов при комнатной температуре или в течение 24 часов при температуре 2-8 ° С.

### **Упаковка**

По 1 флакону в пачке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лабораторио Реиг Жофре, С.А.

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

ул. Жереми, 111, Промышленная зона, Толедо, 45007 (Толедо), Испания.

**Источник инструкции**

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