

## **Состав**

*действующие вещества:* цефтриаксон, сульбактам;

1 флакон содержит цефтриаксона (в виде натриевой соли стерильной) 500 мг или 1000 мг и сульбактама (в виде натриевой соли стерильной) 250 мг или 500 мг соответственно.

## **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета, слегка гигроскопичен.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения. Другие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон, комбинации. Код АТХ J01D D54.

## **Фармакодинамика**

Цефтрактам – комбинированный препарат, содержащий:

- цефтриаксон (цефалоспорин третьего поколения), который имеет широкий спектр действия в отношении чувствительных микроорганизмов в стадии активной мультипликации путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны;
- сульбактам – является необратимым ингибитором большинства основных бета-лактамаз, продуцируемых пенициллин-резистентными микроорганизмами. Он оказывает значительное антибактериальное действие только по отношению к *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp.*, *Branhamella catarrhalis* *Pseudomonas cepacia*. Сульбактам синергически взаимодействует с пенициллинами и цефалоспорины, а также связывается с некоторыми белками, инактивирующими пенициллин, поэтому некоторые чувствительные штаммы проявляют повышенную чувствительность к комбинации по сравнению с монопрепаратом бета-лактамоного антибиотика.

Цефтрактам активен в отношении (включая бета-лактамазопродуцирующие резистентные штаммы):

- грамположительных (аэробов): *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), коагулазо-негативные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический, группы В), бета-гемолитические стрептококки (кроме групп А, В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Необходимо учитывать, что метициллинустойчивые штаммы *Staphylococcus spp.*, а также *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes* резистентны к цефалоспорином, в том числе к цефтриаксону;
- грамнегативных (аэробов): *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.* (другие), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (раньше называлась *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (другие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas spp.* (другие), *Providentia rettgeri*, *Providentia spp.* (другие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens*, *Serratia spp.* (другие), *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (другие).

Цефтракам, как и цефтриаксон, применяют для лечения гонореи и сифилиса, поскольку *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных, а клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает высокой эффективностью по отношению к первичному и вторичному сифилису;

- анаэробов: *Bacteroides spp.* (в т.ч. некоторые штаммы *B. fragilis*.), *Clostridium spp.* (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium spp.* (за исключением *F. mortiferum* и *F. varium*), *Gaffkia anaerobica* (раньше называлась *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

Примечание. Многие штаммы бета-лактамазообразующих *Bacteroides spp.*, в частности *B. fragilis*, а также *Clostridium difficile*, устойчивы к цефтриаксону.

Поскольку основным действующим веществом препарата является цефтриаксон, чувствительность к Цефтракаму определяют по чувствительности к цефтриаксону, которую можно определять диско-диффузным методом или методом серийных разведений на агаре или бульоне.

## Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона имеет нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, за исключением периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ), доза зависимы.

Абсорбция: после внутримышечного введения максимальная концентрация достигается через 2-3 часа. Биодоступность препарата после внутримышечного введения составляет 100 % (по цефтриаксону).

После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Благодаря меньшей концентрации альбумина в тканевой жидкости доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме крови. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в спинномозговой жидкости достигается приблизительно через 4 часа после внутривенного введения и составляет в среднем 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови, при асептическом менингите – примерно 4 %. У больных менингитом взрослых через 2-24 часа после введения дозы 50 мг/кг массы тела концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превышают минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

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

Цефтриаксон не поддается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной флоры. 50-60 % цефтриаксона выводится в не измененном виде с мочой, а 40-50 % – в не измененном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона у взрослых составляет примерно 8 часов. Общий клиренс в плазме крови составляет 10-22 мл/мин, почечный клиренс – от 5 до 12 мл/мин. У новорожденных детей почками выводится около 70 % дозы. У грудных детей в первые 8 дней жизни, а также у людей пожилого возраста (от 75 лет) период полувыведения в среднем в 2 раза длиннее. У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика препарата изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения. При нарушениях только функции почек увеличивается доля цефтриаксона, выведенного с желчью, при нарушениях только функции печени –

доля цефтриаксона, виведеного почками.

## **Показання**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- інфекції нижніх відділів дихальних шляхів;
- гострий бактеріальний отит середнього вуха;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції кісток і суглобів;
- септицемія;
- інфекції органів брюшної порожнини (в т.ч. перитоніт, інфекції жовчечовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту);
- бактеріальний менингіт;
- гонорея;
- профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

При назначении Цефтракста необходимо соблюдать официальные рекомендации по антибиотикотерапии и рекомендации по профилактике антибиотикорезистентности.

## **Противопоказання**

- Гіперчутливість до цефтриаксону, сульбактаму, до будь-якого антибіотику цефалоспоринового ряду, до лідокаїну (внутрішньом'язове введення).
- Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамінів, карбапенемів).
- Захворювання травного тракту в анамнезі, особливо неспецифічний виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із застосуванням антибактеріальних препаратів.
- Недоношені новонароджені віком до 41 тижня з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + календарний вік)\*.
- Доношені новонароджені (до 28 днів життя):
- з гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією, ацидозом (при цих станах зв'язування білірубіну з білками крові знижується)\*;
- при потребі (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або кальцієвмісних розчинів через ризик утворення преципітатів цефтриаксону-кальцію у легенях та нирках (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

\*У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтріаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до можливого ризику розвитку білірубінової енцефалопатії у таких пацієнтів.

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтріаксону/сульбактаму слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовують як розчинник (див. розділ «Особливості застосування», інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання).

Розчини цефтріаксону/сульбактаму, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

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

*Препарати кальцію.* Через ризик виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтріаксону не слід застосовувати кальцієві розчини, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для відновлення препарату у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення.

Преципітати цефтріаксону-кальцію також можуть утворюватися при змішуванні цефтріаксону із кальцієвими розчинами в одній інфузійній системі.

Цефтріаксон не можна вводити одночасно із внутрішньовенними кальцієвими розчинами, в т.ч. із кальцієвими розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак, за винятком новонароджених, цефтріаксон і кальцієві розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити інфузійну систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми крові дорослих та плазми пуповинної крові новонароджених було показано, що у новонароджених існує підвищений ризик утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Немає повідомлень про взаємодію між цефтріаксоном і *пероральними* кальцієвими препаратами, про взаємодію між цефтріаксоном *при внутрішньом'язовому застосуванні* та кальцієвими препаратами, які застосовують внутрішньовенно чи перорально.

*Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (такі як варфарин).* Підвищення ризику кровотеч. Посилення ефекту антагоністів вітаміну К. Рекомендується частий контроль міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) і відповідне коригування доз

*антагоністів вітаміну К* під час та після застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»).

*Аміноглікозиди.* Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні з цефалоспоринами. В таких випадках у клінічній практиці слід ретельно моніторувати рівень аміноглікозидів і функцію нирок.

За необхідності комбінованого лікування слід вводити їх окремо у різні місця і не змішувати в одному шприці або в одному розчині для інфузії через фізико-хімічну несумісність.

*Бактеріостатичні антибіотики (хлорамфенікол, тетрацикліни).* Можливе зниження бактерицидного ефекту цефтріаксону.

У дослідженні *in vitro* при застосуванні хлорамфеніколу в комбінації з цефтріаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

*Інші бета-лактамні антибіотики.* Можливий розвиток перехресних алергічних реакцій.

*Петльові діуретики.* При одночасному застосуванні високих доз цефтріаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду) порушень функції нирок не спостерігалось.

*Пробенецид.* Не впливає на тубулярну секрецію цефтріаксону (на відміну від інших цефалоспоринів).

*Гормональні контрацептиви.* Як і при застосуванні інших антибіотиків, знижується ефективність гормональних контрацептивів, тому рекомендується використовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після його завершення.

*Етанол.* Не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму. Цефтріаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла спричинити непереносимість *етанолу* або кровотечу, що властиво деяким іншим цефалоспоринам.

Подібно до інших антибіотиків, цефтріаксон може знижувати терапевтичний ефект *вакцини проти тифу*, проте такий ефект поширюється лише на *ослаблений штам Ty21*.

*Речовини, що використовуються при лабораторних аналізах.* Можливий хибнопозитивний результат реакції на глюкозу в сечі при застосуванні розчину

Бенедикта або Фелінга. З цієї причини під час застосування цефтріаксону слід визначати рівень глюкози у сечі ферментними методами.

У пацієнтів, які застосовують цефтріаксон, можливі хибнопозитивні результати тесту Кумбса. Цефтріаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію.

Розчин Цефтрактому несумісний і його не слід змішувати в одній ємності або одночасно вводити з *амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аміноглікозидами*.

## **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**

Соответствующих исследований цефтриаксона/сульбактама не проводили. В связи с возможностью возникновения таких побочных реакций как головокружение препарат может влиять на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Пациентам следует быть осторожными при управлении автотранспортом или 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**

*Применять внутривенно или внутримышечно.* Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента повышенной чувствительности к антибиотикам и к лидокаину (в случае внутримышечного способа введения), сделав кожную пробу.

Суточная доза для взрослых и детей с 12 лет составляет 1,5-3 г препарата Цефтракам (1-2 г в пересчете на цефтриаксон) 1 раз в сутки (каждые 24 часа). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых имеют сниженную чувствительность к цефтриаксону, суточную дозу Цефтракама можно увеличивать до 6 г (4 г цефтриаксона).

*Новорожденные, младенцы и дети до 12 лет.*

*Ниже приводятся рекомендуемые дозы для применения 1 раз в сутки.*

Для новорожденных (до 14 дней): 20-50 мг/кг массы тела (по цефтриаксону), вводить 1 раз в сутки в течение не менее 60 минут для предупреждения вытеснения билирубина из связи с альбуминами крови и уменьшения потенциального риска билирубиновой энцефалопатии. Суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела (по цефтриаксону).

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

Для новорожденных от 15 дней и детей до 12 лет: 20-80 мг/кг массы тела (по цефтриаксону) 1 раз в сутки.

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

Внутривенные дозы 50 мг/кг массы тела (по цефтриаксону) или выше следует вводить медленно, в течение 30-60 минут, путем капельной инфузии.

Общая суточная доза для детей не должна превышать 2 г (в пересчете на цефтриаксон).

Для *пациентов пожилого возраста* дозы соответствуют дозам для взрослых при условии удовлетворительной функции печени и почек.

Длительность лечения Цефтрактамом зависит от течения заболевания.

Применение препарата должно продолжаться (как и любая антибиотикотерапия) как минимум еще 48-72 часа после нормализации температуры тела и подтверждения отсутствия возбудителя результатами бактериологического анализа.

*Комбинированная терапия.* Существуют данные относительно синергизма при одновременном применении цефтриаксона и аминогликозидов в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, поэтому их можно применять при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Но при этом следует учитывать, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить отдельно в рекомендованных дозах.

#### Дозирование в особых случаях

При *бактериальном менингите* у грудных детей и детей в возрасте от 15 дней до 12 лет лечение следует начинать с дозы 100 мг/кг массы тела (но не более 4 г по цефтриаксону) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

Наилучшие результаты достигались при такой продолжительности лечения:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дня
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 дней
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 дней
<i>Enterobacteriaceae</i>	10-14 дней

Для лечения *гонореи* (вызванной образующими и необразующими пенициллиназу штаммами) рекомендуется назначать разовую дозу 250 мг внутримышечно (по цефтриаксону).

Для *профилактики послеоперационных осложнений* вводить однократно за 30-90 минут до начала операции 1,5-3 г Цефтрактама (1-2 г цефтриаксона) в зависимости от степени опасности заражения. При операциях на толстой и прямой кишке одновременно (но отдельно) следует вводить препарат одного из 5-нитроимидазолов (например, орнидазол).

Пациентам с *нарушением функции почек* при нормальной функции печени нет необходимости уменьшать дозу препарата. Лишь в случае почечной недостаточности в предтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза Цефтрактама не должна превышать 3 г (2 г цефтриаксона).

Пациентам, находящимся на *гемодиализе*, не требуется дополнительного введения препарата после диализа. Следует контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови для возможной коррекции дозы, поскольку у этих пациентов может снижаться скорость его выведения.

Суточная доза Цефтрактама для пациентов, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 3 г (2 г цефтриаксона).

Пациентам с *нарушением функции печени* при нормальной функции почек нет необходимости уменьшать дозу.

При *одновременной тяжелой почечной и печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и проводить коррекцию дозы препарата в случае необходимости, поскольку уровень его выведения у таких пациентов может снижаться.

#### Приготовление растворов

Растворы следует готовить непосредственно перед применением. После добавления растворителя нужно визуально оценить полноту растворения. Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 5 °С). В зависимости от концентрации и

продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Это свойство активного вещества не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Для *внутримышечной инъекции* содержимое флакона следует растворить в 5 мл стерильной воды для инъекций или в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина. Раствор нужно вводить глубоко в середину относительно большой мышечной массы, не более 1 г (в пересчете на цефтриаксон) в одну ягодицу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно! (см. раздел «Противопоказания»). Для детальной информации необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лидокаина.

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

Для *внутривенных инъекций* содержимое флакона следует растворить в 10 мл воды для инъекций и медленно вводить (2-4 минуты).

*Внутривенная инфузия* должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора содержимое флакона следует растворить в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионы кальция:

- 5 % раствор глюкозы;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 0,45 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор глюкозы + 0,225 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор глюкозы + 0,9 % раствор натрия хлорида;
- вода для инъекций.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для восстановления Цефтрактама во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения, поскольку возможно образование преципитатов цефтриаксона-кальция. Возникновение преципитатов цефтриаксона-кальция также возможно при смешивании Цефтрактама с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе. Таким образом, Цефтрактам нельзя вводить внутривенно одновременно с кальцийсодержащими растворами, в т.ч. с кальцийсодержащими растворами для длительных инфузий, такими как растворы для парентерального питания. Однако, за исключением новорожденных, Цефтрактам и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионную систему тщательно промыть между инфузиями совместимым

раствором (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Дети**

*Препарат применяют в педиатрической практике.*

Новорожденным в возрасте  $\leq 28$  дней противопоказан при необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными растворами, содержащими кальций, в том числе внутривенные вливания, которые содержат кальций, например, парентеральное питание, в связи с риском возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона ( см. «Способ применения и дозы»).

У новорожденных и недоношенных детей описаны случаи возникновения преципитатов в легких и почках, повлекших летальный исход при одновременном введении цефтриаксона и препаратов кальция. В некоторых из этих случаев применяли те же инфузионные системы для внутривенного введения для цефтриаксона и растворов, содержащих кальций, и в некоторых инфузионных системах для введения наблюдалось возникновение преципитатов.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Существует ограниченная информация о случаях передозировки. В случае передозировки возможно усиление проявлений побочных реакций.

*Лечение.* Следует проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны. Специфического антидота нет.

## **Побочные реакции**

*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, оборотный 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), анафилактоидные 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**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 1 флакону в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр»  
Борщаговский химико-фармацевтический завод ».

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

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

**Источник инструкции**

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