

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефтриаксон

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Цефтриаксон

Международное непатентованное или группировочное наименование: цефтриаксон

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав на один флакон:

Действующее вещество:

Цефтриаксон натрия трисесквигидрат (в пересчете на цефтриаксон) – 1,193 г (1,0 г).

Описание

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин

Код АТХ: J01DD04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. *In vitro* цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β -лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), коагулазоотрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический, группы В), β -гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примечание. Метициллиноустойчивые *Staphylococcus* spp. резистентны к цефалоспори-
нам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*
и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter* spp. (прочие)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas* spp. (прочие), *Providencia rettgeri**, *Providencia* spp. (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (нетифоидные), *Serratia marcescens**, *Serratia* spp. (прочие)*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (прочие).

Примечание. Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону.

Treponema pallidum чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические исследования показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные)***, *Clostridium* spp. (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (прочие), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

Примечание. Многие штаммы β -лактамазообразующих *Bacteroides* spp. (в частности, *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*. Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования β -лактамаз, кодируемых хромосомами.

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидопосредованных β -лактамаз.

*** Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β -лактамаз.

рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

Метод разведений: чувствительны при подавляющей концентрации 8 мг/л, умеренно чувствительны – 16-32 мг/л, устойчивы – 64 мг/л.

Метод дисков (диск с 30 мкг цефтриаксона): чувствительны при диаметре зоны задержки роста 21 мм, умеренно чувствительны – 20-14 мм, устойчивы – 13 мм.

Для определения следует брать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые обнаруживают устойчивость при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов.

Вместо стандартов ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях цефтриаксона, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы и возрастают менее чем пропорционально ее увеличению. Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации цефтриаксона в плазме крови (не только свободного цефтриаксона), и объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови.

Всасывание

Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения 1 г цефтриаксона составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 ч после введения. Площади под кривой «концентрация в плазме - время» после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

После однократной внутривенной инфузии 1 г цефтриаксона его концентрация достигает $168,1 \pm 28,2$ мг/л через 30 минут. После однократной внутривенной инфузии 2 г цефтриаксона его концентрация достигает $256,9 \pm 16,8$ мг/л через 30 минут.

После внутривенного болюсного введения 0,5 г и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 0,5 г, 1 г и 2 г концентрация цефтриаксона в плазме крови составила приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно. После внутримышечной инъекции

значения средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в 2 раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 ч его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 ч.

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95 % при значениях концентрации цефтриаксона в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации, так как связывание насыщаемо и составляет около 85 % при значениях концентрации 300 мг/л.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через мозговые оболочки, в наибольшей степени при их воспалении. Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигает 25 % от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом, и только 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается через 4-6 ч после его внутривенного введения. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях проникает в грудное молоко (3-4 % от концентрации в плазме крови у матери через 4-6 часов).

Метаболизм

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

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками, а 40-50 % – в неизменном виде через кишечник. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

У новорожденных детей период полувыведения цефтриаксона увеличен по сравнению с другими возрастными группами. В первые 14 дней жизни концентрация свободного цефтриаксона в плазме крови может быть дополнительно повышена, благодаря низкой клубочковой фильтрации и особенностям связывания препарата с белками плазмы крови. У пациентов детского возраста период полувыведения меньше, чем у новорожденных и взрослых. Значения плазменного клиренса и объема распределения общего цефтриаксона выше у новорожденных, грудных детей и детей младше 12 лет по сравнению с таковым у взрослых.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Умеренное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением почечного клиренса общего цефтриаксона в результате снижения связывания с белками.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения не увеличивается. У таких пациентов происходит компенсаторное повышение почечного клиренса. Причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, наряду с повышением общего клиренса также отмечается увеличение объема распределения.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в 2 или 3 раза больше, чем у взрослых пациентов.

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями: сепсис; менингит; диссеминированная болезнь Лайма (II и III стадии заболевания); инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта); инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции; инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом; инфекции почек и мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей, особенно пневмония, и инфекции ЛОР-органов; инфекции половых органов, включая гонорею. Periоперационная профилактика инфекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность

- Повышенная чувствительность к цефтриаксону и любому другому компоненту препарата.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β -лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Недоношенные дети

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Доношенные новорожденные (≤ 28 -дневного возраста)

- Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).
- Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным. Новорожденные (≤ 28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Лидокаин

Перед проведением внутримышечной инъекции цефтриаксона с использованием лидокаина, необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

С осторожностью

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов цефтриаксона на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует применять только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

В малых концентрациях цефтриаксон проникает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно.

Взрослые и дети старше 12 лет > 50 кг: по 1-2 г 1 раз в сутки (каждые 24 ч). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

Продолжительность лечения зависит от показаний и течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Цефтриаксон следует продолжать еще в течение минимум 48-72 ч после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Обычно курс лечения составляет 4-14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное введение.

Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней.

Введение

Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Для внутримышечного введения: 1 г препарата растворяют в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина. Препарат следует вводить глубоко внутримышечно в достаточно большую мышцу (ягодицу). Не следует вводить более 1 г в одну и ту же мышцу. Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Для внутривенной инъекции: 1 г препарата растворяют в 10 мл воды для инъекций. Раствор вводят внутривенно медленно в течение 5 мин, предпочтительно в крупную вену.

Для внутривенной инфузии: раствор вводят в течение не менее 30 мин.

2 г препарата растворяют в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих в своем составе кальций (0,9 % раствор натрия хлорида, 0,45 % раствор натрия хлорида + 2,5 % раствор декстрозы, 5 % или 10 % раствор декстрозы, 6 % раствор декстрана в 5 % растворе декстрозы, 6-10 % раствор гидроксипропилкрахмала, вода для инъекций). Растворы препарата Цефтриаксон нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за возможной несовместимости.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Цефтриаксон для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов.

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать препарат Цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии цефтриаксона для внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (для внутривенного или перорального применения).

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени нет необходимости корректировать дозу при условии отсутствия нарушений функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости корректировать дозу при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Цефтриаксон не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе, поэтому введение пациенту дополнительной дозы препарата Цефтриаксон после окончания диализа не требуется. У пациентов, находящихся на диализе, суточная доза препарата не должна превышать 2 г.

Пациенты с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью

При сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует тщательно наблюдать за эффективностью и безопасностью применения препарата.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности не требуется.

Дети

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

При назначении препарата Цефтриаксон 1 раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- *новорожденные (до 14 дней):* 20-50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела;
- *новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет):* 20-80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки;
- *детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых.*

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания»).

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 мин. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 мин, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Менингит

При *бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста* лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Болезнь Лайма

50 мг/кг (максимальная суточная доза – 2 г) взрослым и детям 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Гонорея (вызванная пенициллиназообразующими и пенициллиназообразующими штаммами).

Однократное внутримышечное введение 250 мг препарата Цефтриаксон взрослым пациентам и детям старше 12 лет > 50 кг.

Острый средний отит

При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г). Взрослым рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 1-2 г. Согласно ограниченным данным, в тяжелых случаях или при неэффективности предыдущей терапии, препарат Цефтриаксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1-2 г препарата Цефтриаксон однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное, см. раздел «Способ применения и дозы») введение препарата Цефтриаксон и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными на фоне терапии цефтриаксоном в клинических исследованиях, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности «печеночных» ферментов.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечастые* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редкие* ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и *очень редкие* ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – микозы половых органов; *редко* – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: часто – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; *нечасто* – гранулоцитопения, анемия, коагулопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, неоформленный стул; *нечасто* – тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; *нечасто* – зуд; *редко* – крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – гематурия, глюкозурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – флебит, реакции в месте введения, повышение температуры тела; *редко* – отеки, озноб.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – увеличение концентрации креатинина в крови.

Пострегистрационное наблюдение

Ниже описаны побочные явления, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона в пострегистрационном периоде. Определение частоты наблюдавшихся побочных явлений, а также их связи с применением цефтриаксона не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, стоматит, глоссит.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: увеличение тромбопластинового и протромбинового времени, гемолитическая анемия. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (< 500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, гиперчувствительность, реакция Яриша-Герксгеймера.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

(синдром Лайелла)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Нарушения со стороны нервной системы: судороги, энцефалопатия.

При применении цефалоспоринов, включая цефтриаксон, особенно в высоких дозах, у пациентов с почечной недостаточностью и дополнительными предрасполагающими факторами, такими как пожилой возраст и существующие заболевания центральной нервной системы, отмечались случаи обратимой энцефалопатии.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Инфекционные и паразитарные заболевания: суперинфекции.

Известны также следующие нежелательные реакции: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция проведены два исследования *in vitro*: одно с использованием плазмы крови взрослого человека, другое – плазмы пуповинной крови новорожденного. Были проанализированы различные комбинации цефтриаксона с исходной концентрацией до 1 мМ (максимальная концентрация, которую достигает цефтриаксон *in vivo* при инфузионном введении 2 г препарата в течение не менее 30 мин) и кальция с исходной концентрацией до 12 мМ (48 мг/дл). Снижение концентрации цефтриаксона в плазме наблюдалось при использовании кальция в концентрации 6 мМ (24 мг/дл) и выше для плазмы взрослого человека и в концентрации 4 мМ (16 мг/дл) и выше для плазмы новорожденного, что свидетельствует о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам исследования аутопсии у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Особые указания»). Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом, у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постель-

ный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 5 мин, предпочтительно в крупную вену.

Внутримышечная инъекция *без применения лидокаина* болезненна.

Передозировка

Лечение: при передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снижают концентрацию цефтриаксона. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Лидокаин

При передозировке лидокаина токсические реакции наблюдаются главным образом со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы. При этом токсичность со стороны ЦНС прогрессирует, таким образом, степень тяжести симптомов нарастает.

При непреднамеренном введении препарата в сосудистое русло указанные далее симптомы возникают немедленно (т.е. через 1-3 минуты), а при передозировке – с задержкой в 20-30 минут.

К ранним симптомам передозировки относятся: зевота, парестезии (в первую очередь вокруг рта), сонливость, возбуждение, головокружение, шум в ушах, гиперакузия, нарушение зрения, дизартрия, атаксия, а также тошнота и рвота.

При интоксикации средней степени тяжести могут присоединиться мышечные судороги или мышечные спазмы, предшествующие генерализованным судорогам. При определенных обстоятельствах за этим может следовать потеря сознания, угнетение дыхания и кома.

В тяжелых случаях возникают также реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (чаще всего только после появления симптомов со стороны центральной нервной системы) в виде падения артериального давления, брадикардии и аритмий.

В случае очень тяжелой интоксикации может наступить полная атриовентрикулярная блокада и остановка сердца.

При появлении признаков острой системной токсичности следует немедленно прекратить введение препарата. Специфического антидота нет.

Лечение передозировки – симптоматическое. В случае остановки сердца следует немедленно начинать сердечно-легочную реанимацию, в том числе купирование ацидоза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении больших доз цефтриаксона и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоринами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови.

Употребление алкоголя после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии цефтриаксоном повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта, как в ходе, так и после окончания терапии цефтриаксоном.

Показан синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких, как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата Цефтриаксон для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов.

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью.

Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослого человека и плазмы пуповинной крови новорожденного свидетельствует о повышенном риске образования кальци-

евых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Побочное действие», «Противопоказания»).

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других β -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цефтриаксон необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Цефтриаксон необходимо установить, наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотиками (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотикам в анамнезе.

В связи с терапией цефтриаксоном отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными; однако частота явлений неизвестна.

Содержание натрия

В 1 г препарата Цефтриаксон содержится 3,6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Цефтриаксон возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Диарея, вызванная Clostridium difficile

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Ле-

чение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекции

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции.

Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения терапии цефтриаксоном. В случае если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене цефтриаксона оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы и риска.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, препарат Цефтриаксон не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Побочное действие»).

Панкреатит

У пациентов, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся под влиянием цефтриаксона преципитатов в желчных путях.

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином, цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Цефтриаксон нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)

У некоторых пациентов с инфекцией, вызванной спирохетами, может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера (JHR) вскоре после начала терапии цефтриаксоном. JHR обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться с помощью симптоматического лечения. Терапию антибиотиком не следует прекращать при возникновении данной реакции.

Влияние на результаты лабораторных анализов

При лечении цефтриаксоном у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными методами, поэтому в ходе терапии цефтриаксоном глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

Цефтриаксон может вызывать недостоверное снижение показателей гликемии, полученных с помощью некоторых устройств мониторинга содержания глюкозы в крови (см. указания в руководстве по применению используемого устройства). При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к ми-

нимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Следует использовать установленные системы утилизации, если они доступны в вашем регионе.

Утилизация шприцев/игл

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов.

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).
- Данный контейнер хранят в недоступном для детей месте.

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время терапии препаратом Цефтриаксон следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г. По 1,0 г действующего вещества во флаконы стеклянные, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными.

1 флакон с препаратом и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Флаконы с препаратом по 10, 25, 50 штук с приложением равного количества инструкций по применению препарата помещают в коробку (с перегородками или без перегородок) из картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4, телефон/факс (8412) 57-72-49.

Начальник регуляторного отдела
ПАО «Биосинтез»

О.К. Лебедина