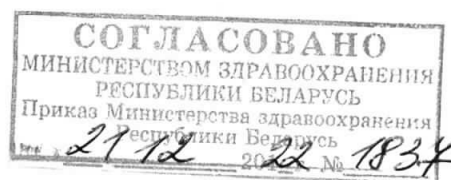


НД ВБ
1049Б-2017



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефтриаксона натриевая соль, 500 мг и 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Международное непатентованное наименование
Ceftriaxone.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит действующее вещество: цефтриаксон (в виде цефтриаксона натрия) – 500 мг или 1000 мг.

Вещества, которые надо учитывать в составе лекарственного препарата:

один флакон препарата дозировкой 500 мг содержит около 34,74 мг натрия (1,5 ммоль);

один флакон препарата дозировкой 1000 мг содержит около 69,48 мг натрия (3 ммоль).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета, гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Цефтриаксона натриевая соль показана для лечения следующих инфекций у взрослых и детей, включая доношенных новорожденных:

- бактериальный менингит;
- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония;
- острый средний отит;
- интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- инфекции костей и суставов;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- гонорея;
- сифилис;
- бактериальный эндокардит.

Цефтриаксона натриевая соль может применяться для:

- лечения обострения хронической обструктивной болезни легких у взрослых;
- лечения диссеминированного Лайм-боррелиоза (в ранних (II стадия) и поздних (III стадия) периодах болезни) у взрослых и детей, включая новорожденных с 15-дневного возраста;
- предоперационной профилактики хирургических инфекций;
- лечения пациентов с нейтропенией и лихорадкой, которая предположительно связана с бактериальной инфекцией;

1049Б-2017



–лечения пациентов с бактериемией, вызванной или предположительно вызванной какой-либо из вышеперечисленных инфекций.

Цефтриаксона натриевая соль должна назначаться совместно с другими антибактериальными средствами, когда возможный диапазон этиологических факторов не соответствует спектру его действия (см. раздел 4.4).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза зависит от типа, локализации и тяжести инфекции, чувствительности возбудителя, от возраста пациента и состояния функций его печени и почек.

Дозы, указанные в таблицах, приведенных ниже, являются рекомендованными дозами для применения при этих показаниях. В особенно тяжелых случаях следует рассматривать целесообразность назначения самых высоких доз из указанных диапазонов.

Взрослые и дети старше 12 лет (масса тела ≥ 50 кг)

Доза*	Кратность применения**	Показания
1-2 г	1 раз в сутки	Внебольничная пневмония. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит).
2 г	1 раз в сутки	Госпитальная пневмония. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Инфекции костей и суставов.
2-4 г	1 раз в сутки	Пациентам с нейтропенией и лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией. Бактериальный эндокардит. Бактериальный менингит.

*При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть наиболее высокие дозы из рекомендованного диапазона дозы.

**При введении доз, превышающих 2 г в сутки, следует рассмотреть возможность применения препарата 2 раза в день (каждые 12 часов).

Показания для взрослых и детей старше 12 лет (масса тела ≥ 50 кг), которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит

Как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 1-2 г.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций

Однократное введение перед операцией в дозе 2 г.

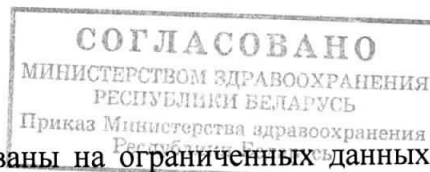
Гонорея

Однократное внутримышечное введение в дозе 500 мг.

Сифилис

Рекомендованные дозы 0,5 г или 1 г один раз в день увеличивают до 2 г один раз в день при нейросифилисе, продолжительность лечения – 10-14 дней. Рекомендации по дозе

1049Б-2017



при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Диссеминированный Лайм-боррелиоз (ранняя (II) и поздняя (III) стадия)

Рекомендованная доза составляет 2 г один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Применение у детей

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

Для детей с массой тела 50 кг и более дозы соответствуют дозам взрослых пациентов.

Доза*	Кратность применения**	Показания
50-80 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Интраабдоминальная инфекция. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит). Внебольничная пневмония. Госпитальная пневмония.
50-100 мг/кг массы тела (максимальная доза – 4 г)	1 раз в сутки	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Инфекции костей и суставов. Пациентам с нейтропенией и лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией.
80-100 мг/кг массы тела (максимальная доза – 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный менингит.
100 мг/кг массы тела (максимальная доза – 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный эндокардит.

*При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть наиболее высокие дозы из рекомендованного диапазона дозы.

**При введении доз, превышающих 2 г в сутки, следует рассмотреть возможность применения препарата 2 раза в день (каждые 12 часов).

Показания для новорожденных, младенцев и детей от 15 дней до 12 лет (масса тела <50 кг), которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит

Как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций

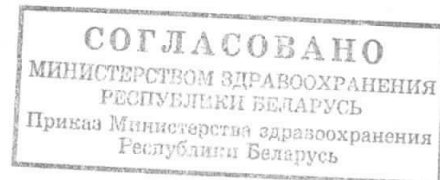
Однократное введение перед операцией в дозе 50-80 мг/кг массы тела.

Сифилис

Рекомендованные дозы 75-100 мг/кг (максимальная доза – 4 г) массы тела один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозе при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Диссеминированный Лайм-боррелиоз (ранняя (II) и поздняя (III) стадия)

Рекомендованная доза составляет 50-80 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо принимать



во внимание национальные и местные руководства.

Новорожденные в возрасте 0-14 дней

Цефтриаксон противопоказан недоношенным новорожденным в возрасте до 41 недели (гестационный возраст + хронологический возраст).

Доза*	Кратность применения	Показания
20-50 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит). Госпитальная пневмония. Инфекции костей и суставов. Пациентам с нейтропенией и лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией.
50 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Бактериальный менингит. Бактериальный эндокардит.

*При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть наиболее высокие дозы из рекомендованного диапазона дозы. Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг массы тела.

Показания для новорожденных в возрасте 0-14 дней, которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит

В виде начального лечения может быть однократное внутримышечное введение препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций

Однократное введение перед операцией в дозе 20-50 мг/кг массы тела.

Сифилис

Рекомендованная доза 50 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозе при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Применение цефтриаксона следует продолжать в течение 48-72 часов после нормализации температуры тела пациента или подтверждения эрадикации возбудителя.

Применение у пациентов пожилого возраста

При условии нормального функционирования почек и печени коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Имеющиеся данные не указывают на необходимость коррекции дозы цефтриаксона при легком или умеренном нарушении функции печени при условии нормальной функции почек. Исследования по применению препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились (см. раздел 5.2).

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Имеющиеся данные не указывают на необходимость коррекции дозы цефтриаксона у пациентов с нарушениями функции почек при условии, что функция печени не нарушена. В случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин) доза цефтриаксона не должна превышать 2 г в сутки. У пациентов, находящихся на диализе, дополнительного введения препарата после процедуры не

требуется. Цефтриаксон не выводится путем перитонеального диализа или гемодиализа. Необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата.

Применение у пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью

При применении цефтриаксона у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата.

Способ применения

Внутримышечное введение

Внутримышечное введение следует осуществлять глубоко в крупные мышцы, в один участок следует вводить не более 1 г.

Внутривенное введение

Цефтриаксон следует применять в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 минут (предпочтительный путь), внутривенно струйно медленно в течение 5 минут. Внутривенное прерывистое введение следует осуществлять в течение 5 минут, предпочтительно в большие вены.

Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у младенцев и детей до 12 лет следует вводить путем инфузии. У новорожденных продолжительность инфузии должна составлять более 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Цефтриаксон следует вводить внутримышечно в случаях, когда ввести препарат внутривенно нет возможности или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента.

Для доз, превышающих 2 г, следует использовать внутривенный способ введения.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 28 дней) если им требуется (или если ожидается, что им потребуется) введение внутривенно кальцийсодержащих растворов, включая непрерывные кальцийсодержащие инфузии, такие как парентеральное питание, из-за риска образования преципитатов цефтриаксон-кальций (см. раздел 4.3).

Из-за риска образования осадка для растворения цефтриаксона не следует использовать кальцийсодержащие препараты (например, раствор Рингера, раствор Хартмана).

Также возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому не следует смешивать или одновременно применять цефтриаксон и растворы, содержащие кальций (см. разделы 4.3, 4.4 и 6.2).

Для предоперационной профилактики хирургических инфекций цефтриаксон следует вводить за 30-90 минут до операции.

Инструкцию по восстановлению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону или другим цефалоспорином;
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любой другой тип бета-лактамов антибактериальных препаратов (пенициллины, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе;
- недоношенные новорожденные в возрасте до 41 недели (гестационный возраст + хронологический возраст)*;
- доношенные новорожденные (до 28 дней жизни):
 - при наличии гипербилирубинемии, желтухи, гипоальбуминемии или ацидоза, состояний, при которых возможно нарушение связывания билирубина*;

- если им требуется (или может потребоваться) ~~внутривенное~~ введение кальцийсодержащих растворов или кальцийсодержащих инфузий из-за риска образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы 4.4, 4.8 и 6.2).

*Исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из его связи с сывороточным альбумином, что увеличивает риск билирубиновой энцефалопатии у этих пациентов.

Лидокаин нельзя использовать в качестве растворителя ни для одного из способов введения!

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Как и в случае других бета-лактамов антибактериальных препаратов, поступали сообщения о серьезных и иногда со смертельным исходом, реакция гиперчувствительности (см. раздел 4.8). В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности лечение цефтриаксоном следует немедленно прекратить и начать проведение адекватных лечебных мероприятий. Перед началом лечения следует установить, имеются ли у пациента в анамнезе тяжелые реакции гиперчувствительности на цефтриаксон, на другие цефалоспорины или на другие бета-лактамы. С осторожностью следует применять цефтриаксон пациентам с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие бета-лактамы препараты в анамнезе. Были зарегистрированы сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)), которые могут представлять угрозу для жизни; однако частота развития этих реакций неизвестна (см. раздел 4.8).

Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами

Были описаны случаи со смертельным исходом отложения нерастворимых солей цефтриаксона кальция в тканях легких и почках у недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, в одном из этих случаев цефтриаксон и кальций вводили в разное время и по разным системам для внутривенного введения. В имеющихся научных данных нет сообщений о подтвержденных случаях образования внутрисосудистых осадков у пациентов, кроме новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или любые другие кальцийсодержащие препараты. Исследования *in vitro* показали, что новорожденные имеют повышенный риск образования осадков цефтриаксона кальция по сравнению с пациентами других возрастных групп.

У пациентов любого возраста запрещено смешивать или одновременно вводить цефтриаксон и любые кальцийсодержащие растворы для внутривенного введения, даже через разные инфузионные системы или при использовании разных участков введения. Тем не менее, пациентам старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно один за другим, если инфузионные системы имеют разные венозные доступы, или если инфузионные системы меняются или тщательно промываются между инфузиями физиологическим солевым раствором, чтобы избежать образования осадка.

Для пациентов, которым требуется непрерывная инфузия кальцийсодержащих растворов для парентерального питания, лечащим врачом должен быть рассмотрен вариант использования альтернативных антибактериальных препаратов, для которых вероятность выпадения осадка отсутствует. Если нет возможности отказа от использования цефтриаксона у пациента, требующего непрерывного питания, растворы парентерального питания и цефтриаксона можно вводить одновременно, но с помощью

различных внутривенных систем в различные венозные доступы. Другой вариант: введение раствора парентерального питания приостановить на время введения цефтриаксона и тщательно промыть инфузионную систему между введениями двух растворов (см. разделы 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей установлена для доз, описанных в разделе «Режим дозирования и способ применения» (см. раздел 4.2). Исследования показали, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Применение цефтриаксона противопоказано у недоношенных и доношенных новорожденных из группы риска по развитию билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3).

Иммунологически опосредованная гемолитическая анемия

Наблюдались случаи развития иммунологически опосредованной гемолитической анемии у пациентов на фоне лечения цефалоспоринами, включая цефтриаксон (см. раздел 4.8). Описаны тяжелые случаи гемолитической анемии у взрослых пациентов и детей, включая случаи с летальным исходом. Если у пациента на фоне лечения цефтриаксоном развивается анемия, следует оценить вероятность ее развития на фоне приема цефалоспоринового антибиотика и прекратить его введение до установления этиологии анемии.

Длительная терапия

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Колит/избыточный рост нечувствительных микроорганизмов

Имеются сообщения об ассоциированном с антибактериальным препаратом колите и псевдомембранозном колите в случае применения почти всех антибактериальных препаратов, включая цефтриаксон. Тяжесть колита может варьировать от легкой степени до опасной для жизни. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых наблюдается диарея во время или после лечения цефтриаксоном (см. раздел 4.8). Следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии цефтриаксоном и назначении специфического лечения *Clostridium difficile*. В данном случае не следует применять лекарственные препараты, которые подавляют перистальтику.

Как и в случае применения других антибактериальных препаратов на фоне лечения цефтриаксоном могут отмечаться суперинфекции, вызванные нечувствительными микроорганизмами.

Тяжелые нарушения функций печени и почек

При тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется проводить клинический мониторинг безопасности и эффективности (см. раздел 4.2).

Влияние на лабораторные тесты

При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, определение глюкозы в моче (при определении глюкозы в моче неферментативным методом). Определение глюкозы в моче во время применения цефтриаксона должно проводиться ферментативно (см. раздел 4.8).

Антибактериальный спектр действия

Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериального действия и может быть непригодным в качестве единственного препарата для лечения некоторых видов инфекций, за исключением случаев, когда возбудитель уже подтвержден (см. раздел 4.2). При полимикробных инфекциях, когда предполагаемые возбудители включают микроорганизмы, устойчивые к цефтриаксону, необходимо рассмотреть возможность приема дополнительных антибиотиков.

Билиарный литиаз

Если при ультразвуковом исследовании (эхографии) наблюдаются затемнения, следует

оценить вероятность выпадения в осадок соли цефтриаксона кальция. Затемнения, ошибочно принимаемые за камни в желчном пузыре, обнаруживаются на эхограммах желчного пузыря чаще при применении доз цефтриаксона 1000 мг в сутки и более. Особую осторожность следует соблюдать при применении цефтриаксона в педиатрической практике. Такой преципитат исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном. Преципитаты цефтриаксона кальция редко ассоциируются с симптомами. В симптоматических случаях рекомендуется проводить консервативное лечение и рассмотреть целесообразность отмены терапии цефтриаксоном на основании специальной оценки соотношения пользы и риска (см. раздел 4.8).

Билиарный стаз

У пациентов, получавших цефтриаксон, были зарегистрированы случаи панкреатита, возможно, вызванного непроходимостью желчных путей (см. раздел 4.8). У большинства пациентов присутствовали факторы риска билиарного стаза и билиарного сладжа, например, предшествующая основная терапия, тяжелое заболевание и полное парентеральное питание. Не следует исключать триггерный фактор или кофактор образования желчных преципитатов вследствие применения цефтриаксона.

Нефролитиаз

Были зарегистрированы случаи обратимого нефролитиаза, который исчезал после отмены цефтриаксона (см. раздел 4.8). В симптоматических случаях необходимо ультразвуковое исследование (эхография). Решение о применении цефтриаксона у пациентов с нефролитиазом или гиперкальциемией в анамнезе должно приниматься врачом на основании специальной оценки пользы и риска.

Реакция Яриша-Герксгеймера (ЯГ)

Некоторые пациенты со спирохетными инфекциями могут быть подвержены развитию реакции Яриша-Герксгеймера вскоре после начала лечения цефтриаксоном. Реакция ЯГ обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться симптоматическим лечением. При возникновении данной реакции антибиотикотерапию прекращать нельзя.

Энцефалопатия

Были получены сообщения о развитии энцефалопатии при применении цефтриаксона (см. раздел 4.8), особенно у пожилых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2) или заболеваниями центральной нервной системы. При подозрении на развитие энцефалопатии (например, снижение уровня сознания, измененное состояние сознания, миоклонус, судороги), связанной с применением цефтриаксона, необходимо прекратить применение препарата.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит 34,74 мг (1,5 ммоль) натрия на один флакон 500 мг, что эквивалентно 1,7% от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых.

Данный лекарственный препарат содержит 69,48 мг (3 ммоль) натрия на один флакон 1000 мг, что эквивалентно 3,5% от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Кальцийсодержащие лекарственные препараты: для приготовления растворов цефтриаксона для внутривенного введения из порошка, содержащегося во флаконах, или для дальнейшего разведения приготовленного раствора, нельзя использовать кальцийсодержащие растворители, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана из-за возможности образования осадка. Также теоретически возможно образование осадка

вследствие взаимодействия цефтриаксона и кальция при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими инфузионными растворами в одном венозном доступе. Цефтриаксон не следует вводить одновременно с кальцийсодержащими внутривенными растворами, в том числе в виде непрерывных инфузий кальцийсодержащих растворов, таких как растворы парентерального питания через Y-соединения.

Допускается введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов пациентам, за исключением новорожденных, последовательно один за другим при условии, что инфузионная система тщательно промывается физиологическим раствором между введениями во избежание выпадения осадка. Исследования *in vitro* с использованием плазмы взрослых и пуповинной крови новорожденных показали, что новорожденные имеют повышенный риск выпадения осадка вследствие взаимодействия цефтриаксона с кальцием (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 и 6.2).

Пероральные антикоагулянты: одновременное применение цефтриаксона с пероральными антикоагулянтами (лекарственные препараты группы антивитаминов К) может усилить их эффект и увеличить риск кровотечений.

Рекомендуется частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) и соответствующий подбор дозы лекарственных препаратов группы антивитаминов К, как во время, так и после окончания терапии цефтриаксоном (см. раздел 4.8).

Аминогликозиды: имеются противоречивые данные о возможном повышении нефротоксичности аминогликозидов при их одновременном применении с цефалоспорины. В таких случаях необходим строгий клинический мониторинг уровней аминогликозидов (и функции почек).

Хлорамфеникол: в исследовании *in vitro* наблюдался антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Клиническая значимость данного явления неизвестна.

Не поступало сообщений о взаимодействии между цефтриаксоном и пероральными кальцийсодержащими лекарственными препаратами, а также о взаимодействии между цефтриаксоном при его внутримышечном введении и кальцийсодержащими лекарственными препаратами при их внутривенном или пероральном введении.

Лабораторные тесты: при лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, определение глюкозы в моче (при определении глюкозы в моче неферментативным методом). Определение глюкозы в моче во время применения цефтриаксона должно проводиться ферментативно.

Сильнодействующие диуретики: при одновременном применении больших доз цефтриаксона и сильнодействующих диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось.

Пробенецид

Одновременное применение пробенецида не уменьшает элиминацию цефтриаксона.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Данные о применении цефтриаксона у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных цефтриаксон не оказывал прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на развитие эмбриона/плода, на перинатальное и послеродовое развитие (см. раздел 5.3). Применение цефтриаксона во время беременности и особенно в первом триместре беременности возможно только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Грудное вскармливание

Цефтриаксон выделяется в грудное молоко в низких концентрациях и в терапевтических дозах никакого эффекта на грудного ребенка не ожидается. Тем не менее, нельзя исключать возможный риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек. Следует принимать во внимание возможность сенсibilизации. Следует либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, учитывая преимущество грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Исследования не показали никаких признаков неблагоприятного воздействия на фертильность мужчин и женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения цефтриаксоном могут возникать нежелательные реакции (например, головокружение), которые могут влиять на способность управлять транспортом и другими механизмами (см. раздел 4.8). Пациентам следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях на цефтриаксон: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности ферментов печени в сыворотке крови.

Данные для определения частоты нежелательных реакций цефтриаксона были получены в ходе клинических испытаний.

Для указания частоты использовалась следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ^a
<i>Инфекции и инвазии</i>		микоз половых органов	псевдомембранозный колит ^b	суперинфекция ^b
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения	гранулоцитопения, анемия, коагулопатия		гемолитическая анемия ^b , агранулоцитоз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности ^b , реакция Яриша-Герксгеймера ^b
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		головокружение, головная боль	энцефалопатия	судороги
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>				вертиго
<i>Нарушения со стороны</i>			бронхоспазм	

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ^а
дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Желудочно-кишечные нарушения	диарея ^б , жидкий стул	тошнота, рвота		панкреатит ^б , стоматит, глоссит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности печеночных ферментов			преципитация цефтриаксона кальциевой соли в желчном пузыре ^б , ядерная желтуха, гепатит ^в , холестатический гепатит ^{б,в}
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	зуд	крапивница	синдром Стивенса-Джонсона ^б , токсический эпидермальный некролиз ^б , мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) ^б
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			гематурия, глюкозурия	олигурия, образование преципитата в почках (обратимо)
Общие нарушения и реакции в месте введения		флебит, боль в месте введения, пирексия	отек, озноб	
Лабораторные и инструментальные данные		повышение концентрации креатинина в сыворотке крови		ложноположительная реакция Кумбса ^б , ложноположительный результат теста на галактоземию ^б , ложноположительный результат теста на определение глюкозы в моче неферментными методами ^б

^а – по данным пострегистрационных сообщений. Поскольку об этих реакциях сообщается

добровольно из популяции пациентов неопределенного размера, не представляется возможным достоверно оценить их частоту, следовательно, ее можно отнести к категории «частота неизвестна».

^б – см. раздел 4.4.

^в – обычно обратимо после отмены цефтриаксона.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Случаи диареи после применения цефтриаксона могут быть связаны с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*. Тактика лечения должна включать введение адекватного количества жидкости и электролитов для восстановления водно-электролитного баланса (см. раздел 4.4).

Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона

Редкие случаи тяжелых нежелательных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированы у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте <28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и кальцийсодержащие препараты. 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 4.3, 4.4 и 5.2).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов в почках, преимущественно у детей получавших большие суточные дозы препарата (например, ≥ 80 мг/кг/сутки либо кумулятивные дозы более 10 г) и при наличии дополнительных факторов риска (например, дегидратация, постельный режим). Образование преципитатов может быть симптоматическим или бессимптомным, может привести к постренальной острой почечной недостаточности и обструкции мочеточников, и является обратимым после прекращения лечения цефтриаксоном (см. раздел 4.4).

Преципитаты соли цефтриаксона кальция в желчном пузыре наблюдались, в первую очередь, у пациентов, получавших лекарственный препарат в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей в проспективных исследованиях при внутривенном применении лекарственного препарата наблюдалась разная частота образования преципитата цефтриаксона кальциевой соли в желчном пузыре, в некоторых исследованиях – более 30%. Частота образования преципитата меньше при проведении медленной инфузии (20-30 минут). Этот эффект, как правило, бессимптомный, но в редких случаях преципитация сопровождается такими клиническими симптомами как боль, тошнота и рвота. В этих случаях рекомендуется симптоматическое лечение. Преципитация, как правило, является обратимой после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел 4.4).

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не снижают сывороточную концентрацию цефтриаксона. Специфический антидот отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Цефалоспорины третьего поколения.

Код АТС: J01DD04.

Механизм действия

Цефтриаксон подавляет синтез бактериальной клеточной стенки с последующим связыванием с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Это приводит к прерыванию биосинтеза клеточной стенки (пептидогликана), что вызывает лизис и гибель бактериальных клеток.

Резистентность

Устойчивость бактерий к цефтриаксону может объясняться одним или несколькими механизмами:

- гидролиз бета-лактамазами, в том числе бета-лактамазами расширенного спектра (БРЛС), карбапенемазами и ферментами AmpC, который может быть индуцирован или стабильно подавлен у некоторых видов аэробных грамотрицательных бактерий;
- снижение аффинности пенициллинсвязывающих белков к цефтриаксону;
- непроницаемость наружной мембраны у грамотрицательных микроорганизмов;
- бактериальный эффлюксный насос.

Предельные значения МИК

Предельные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST)

Возбудитель инфекции	Испытание методом разведения (МИК, мг/л)	
	Чувствительные	Устойчивые
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (группы A, B, C и G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.5 ^c	>2
Группа <i>Viridans Streptococci</i>	≤0.5	>0.5
<i>Haemophilus influenza</i>	≤0.12 ^c	>0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0.12	>0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0.12 ^c	>0.12
Не связанные с определенным видом микроорганизмов	≤1 ^d	>2

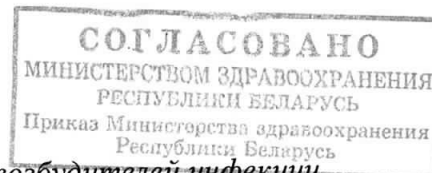
a. Чувствительность, основанная на чувствительности к цефокситину.

b. Чувствительность, основанная на чувствительности к пенициллину.

c. Изоляты с МИК цефтриаксона выше контрольных точек чувствительности являются редкими; при их выявлении требуется проведение повторного анализа, а при подтверждении – направление в справочную лабораторию.

d. Контрольные точки применяются к суточной внутривенной дозе 1 г × 1 и высоким дозам, по крайней мере, 2 г × 1.

1049Б-2017



Клиническая эффективность в отношении конкретных возбудителей инфекции

Распространенность приобретенной устойчивости отдельных видов может изменяться географически и с течением времени, поэтому желательно опираться на местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к экспертам, если местная распространенность резистентности такова, что польза от применения цефтриаксона остается под вопросом, по крайней мере, при некоторых видах инфекций.

Обычно чувствительные виды	
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные) [£] Коагулазо-отрицательные стафилококки (метициллин-чувствительные) [£] <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А) <i>Streptococcus agalactiae</i> (группа В) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Группа <i>Viridans Streptococci</i> <u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>	
Виды, у которых возможно появление приобретенной устойчивости	
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Анаэробы</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>	
Виды с природной устойчивостью	
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i>	

Грамотрицательные аэробы*Acinetobacter baumannii**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia*Анаэробы*Clostridium difficile*Другие*Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp.*Legionella* spp.*Ureaplasma urealyticum*[£] все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к цефтриаксону.⁺ уровень резистентности >50%, по крайней мере, в одном регионе.[%] штаммы, продуцирующие БЛРС, всегда являются устойчивыми.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Внутримышечное введение

После внутримышечной инъекции средние максимальные плазменные концентрации цефтриаксона примерно вдвое ниже таковых, наблюдавшихся после внутривенного введения эквивалентной дозы. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения цефтриаксона 1000 мг составляет 81 мг/л и достигается через 2-3 часа после введения.

Площадь под кривой «концентрация-время» в плазме крови после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы.

Внутривенное введение

После внутривенного болюсного введения 500 мг и 1000 мг цефтриаксона средние максимальные концентрации цефтриаксона в плазме крови составляют 120 мг/л и 200 мг/л соответственно.

После внутривенной инфузии цефтриаксона 500 мг, 1000 мг и 2000 мг концентрации цефтриаксона в плазме крови составляют 80 мг/л, 150 мг/л и 250 мг/л соответственно.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л. Концентрации, значительно превышающие минимальные ингибирующие концентрации (МИК), необходимые для подавления большинства наиболее часто встречающихся патогенных микроорганизмов, обнаруживаются в тканях, включая легкие, сердце, желчевыводящие пути/печень, миндалины, среднее ухо и слизистую носа, костную ткань, а также в спинномозговой, плевральной, синовиальной жидкостях и секрете простаты. При повторном введении C_{max} увеличивается на 8-15%; устойчивая концентрация, в зависимости от способа введения, достигается в большинстве случаев через 48-72 часа.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает в мозговые оболочки. Проницаемость мозговых оболочек для цефтриаксона максимальна, когда они воспалены. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости составляет 25% от концентрации в плазме крови, при отсутствии менингита – 2%. Пик концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается приблизительно через 4-6 часов после внутривенного введения. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко в низких концентрациях (см. раздел 4.6).

Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Связывание с белками плазмы

составляет около 95% при концентрации в плазме менее 100 мг/л. Связывание является насыщаемым, и доля связанного препарата уменьшается по мере увеличения концентрации (до 85% при концентрации в плазме 300 мг/л).

Биотрансформация

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

Элиминация

Плазменный клиренс цефтриаксона (связанного и несвязанного) составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменном виде с мочой, 40-50% – в неизменном виде с желчью. Период полувыведения у взрослых составляет около 8 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

У пациентов с нарушениями функции почек и печени фармакокинетика цефтриаксона подвергается минимальному изменению, при этом период полувыведения увеличивается незначительно (менее чем в 2 раза), даже у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Относительно умеренное увеличение периода полувыведения при нарушении функции почек объясняется компенсаторным увеличением непочечного клиренса вследствие снижения степени связывания с белками и соответствующего увеличения непочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения цефтриаксона не повышается вследствие компенсаторного увеличения почечного клиренса. Это также происходит вследствие увеличения свободной фракции цефтриаксона, способствующей указанному увеличению общего клиренса препарата, при этом параллельно с увеличением общего клиренса увеличивается объем распределения.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет средний период полувыведения цефтриаксона обычно в 2-3 раза выше, чем у молодых пациентов.

Дети

У новорожденных период полувыведения цефтриаксона более продолжительный. С рождения и до 14 дней уровни свободного цефтриаксона могут повышаться за счет таких факторов как снижение клубочковой фильтрации и изменение связывания белка. У детей период полувыведения цефтриаксона ниже, чем у новорожденных и взрослых. Плазменный клиренс и объем распределения общего цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей выше, чем у взрослых.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона имеет нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы, если основаны на общих концентрациях препарата, возрастая меньше пропорционально принятой дозе. Нелинейность обусловлена насыщением связывания с белками плазмы и следовательно наблюдается в отношении общей концентрации цефтриаксона в плазме, но не в отношении свободного (несвязанного) цефтриаксона.

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики

Как и в случае других бета-лактамов, соотношение фармакокинетических/фармакодинамических показателей, служащее наилучшим доказательством оптимальной корреляции с эффективностью *in vivo*, представляет собой выраженный в процентах интервал дозирования, в пределах которого концентрация несвязанного препарата превышает МИК, необходимую для подавления активности отдельных целевых видов патогенных микроорганизмов (т.е. $\%T > \text{МИК}$).

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинические исследования показали, что высокие дозы кальциевой соли цефтриаксона приводили к обратимому образованию конкрементов и преципитатов в желчном пузыре собак и обезьян.

В ходе доклинических исследований достоверных доказательств репродуктивной токсичности и генотоксичности получено не было. Исследования канцерогенности цефтриаксона не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость

Согласно литературным данным, цефтриаксон несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Цефтриаксон нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6. В частности, нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата цефтриаксона для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Нельзя использовать цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, включая растворы для парентерального питания (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

Если лечение предполагает одновременное использование цефтриаксона и другого противомикробного препарата, введение препаратов не должно происходить в одном и том же шприце или в одном и том же растворе для инфузии.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения восстановленного раствора

Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при температуре, не превышающей 25°C, и в течение 24 часов при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после восстановления. Если раствор не использован сразу после приготовления, условия и длительность его хранения являются ответственностью пользователя.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения восстановленного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг или по 1000 мг во флаконы стеклянные. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми, или комбинированными, или алюмопластиковыми, или алюминиевыми с пластиковой накладкой, или комбинированными из алюминия и пластмассы. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов с одним листком-вкладышем или 40 флаконов с двумя листками-вкладышами в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с лекарственным препаратом

Приготовление раствора

Рекомендуется использовать свежеприготовленные растворы. Условия хранения восстановленного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

Внутримышечные инъекции: для приготовления раствора для внутримышечного введения содержимое флакона (500 мг или 1000 мг) растворяют в 2 мл или 3,5 мл воды для инъекций соответственно.

Инъекцию делают глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1000 мг в одну ягодичу.

Внутривенные инъекции: концентрация раствора для внутривенных инъекций составляет 100 мг/мл. Для приготовления раствора для внутривенных инъекций содержимое флакона (500 мг или 1000 мг) растворяют в 5 мл или в 10 мл воды для инъекций соответственно.

Вводят внутривенно, предпочтительно в крупные вены, медленно в течение 5 мин.

Внутривенные инфузии: концентрации для внутривенных инфузий 50 мг/мл. Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора для инфузий растворить 2 г Цефтриаксона в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, свободных от ионов кальция: 0,9% раствор хлорида натрия, раствор хлорида натрия 0,45% + раствор глюкозы 2,5%, раствор глюкозы 5% или 10%, раствор декстрана 6% в растворе глюкозы 5%, 6-10% гидроксипропилированный крахмал. Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при введении (см. раздел 6.2).

В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьироваться от бледно-желтого до светло-коричневого, или желто-коричневого, или оранжево-коричневого. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



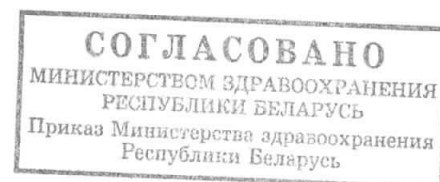
Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 30 января 2007 г.

1049Б-2017

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Цефтриаксона натриевая соль, 500 мг и 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, доступна на официальном сайте уполномоченного органа в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.