

## 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 инфузий.

**Состав**

Состав на 1 флакон

*Действующее вещество*

Цефтриаксон натрия гемигептагидрат 2,386 г в пересчете на цефтриаксон 2,0 г.

**Описание:** порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

**Код АТХ:** J01DD04.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.** Цефтриаксон - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. *In vitro* цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству  $\beta$ -лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

**Грамположительные аэробы:** *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -гемолитический, группы В),  $\beta$ -гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Примечание.** Метициллиноустойчивые *Staphylococcus* spp. резистентны к цефалоспорином, 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*, *Burkholderia cepacia*, *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).

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

\*\* - Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных  $\beta$ -лактамаз.

*Примечание.* Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким как аминопенициллины, уреидопенициллины, цефалоспорины I и II поколений и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические исследования показали, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

**Анаэробы:** *Bacteroides* spp. (желчечувствительные)\*, *Clostridium* spp. (кроме *Clostridium difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (прочие), *Gaffkyana anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

\* - Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования  $\beta$ -лактамаз.

*Примечание.* Многие штаммы  $\beta$ -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 рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

|  | Чувствительны | Умеренно чувствительны | Устойчивы |
|--|---------------|------------------------|-----------|
| <i>Метод разведений</i>                          |               |                        |           |
| Подавляющая концентрация, мг/л                   | $\leq 8$      | 16-32                  | $\geq 64$ |
| <i>Метод дисков</i> (диск с 30 мкг цефтриаксона) |               |                        |           |
| Диаметр зоны задержки роста, мм                  | $\geq 21$     | 20-14                  | $\leq 13$ |

Для определения стоит 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 препарата, 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*

После однократной внутривенной инфузии 1 г цефтриаксона его концентрация достигала  $168,1 \pm 28,2$  мг/л через 30 минут. После однократной внутривенной инфузии 2 г цефтриаксона его концентрация достигала  $256,9 \pm 16,8$  мг/л через 30 минут. После внутривенного болюсного введения 500 мг и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация препарата в плазме крови составила приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно.

#### *Распределение*

Объем распределения цефтриаксона равняется 7-12 л. После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в интерстициальную жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов 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, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

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, но 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 часов после его внутривенного введения. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер. Цефтриаксон в малых концентрациях выделяется с грудным молоком (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 кишечником. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

#### ***Фармакокинетика в особых клинических случаях***

##### *Пациенты детского возраста*

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.

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

У пациентов с нарушением функции почек или печени легкой или средней степени

тяжести фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно. Даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза). Незначительное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения связывания с белками плазмы крови.

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения не увеличивается в связи с компенсаторным повышением почечного клиренса. Причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата. Наряду с повышением общего клиренса также отмечается увеличение объема распределения.

#### *Пациенты пожилого и старческого возраста*

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

#### **Показания к применению**

Цефтриаксон показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 лет, в том числе доношенных новорожденных, для лечения бактериальных инфекций, вызванных 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. Периоперационная профилактика инфекций.

#### **Противопоказания**

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

*Недоношенные дети.* Недоношенные дети до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст).

*Доношенные новорожденные (≤28-дневного возраста)*

- Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у доношенных новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять

билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).

- Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным.

Доношенные новорожденные ( $\leq 28$  дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное введение кальцийсодержащих растворов, 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 доношенных 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 с летальным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

### **С осторожностью**

Период грудного вскармливания. Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамам 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 препарата на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное или постнатальное развитие плода. Применение цефтриаксона при беременности, особенно в первый триместр, допустимо только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

*Период грудного вскармливания.* В малых концентрациях цефтриаксон попадает 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.

Не использовать для разведения препарата кальцийсодержащие растворы!

При необходимости однократного введения в дозе более 1 г, а также для лечения тяжелых инфекций внутривенное введение предпочтительно. При внутривенном введении в дозе 50 мг/кг и выше следует использовать внутривенную инфузию в течение не менее 30 минут.

*Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела  $\geq 50$  кг:* по 1-2 г один раз в сутки (каждые 24 часа). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, общая суточная доза может быть увеличена до 4 г.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии лечение цефтриаксоном должно продолжаться еще как минимум 48-72 часов 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.

### *Дозирование в особых случаях*

*Пациенты с нарушениями функции печени:* нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции почек.

*Пациенты с нарушениями функций почек:* нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции печени. При хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2 г. Пациентам, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе, не требуется введение дополнительной дозы после сеанса диализа, т.к. цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе.

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

*Пациенты пожилого и старческого возраста:* коррекции дозы цефтриаксона у пациентов  $\geq 65$  лет при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности не требуется.

*Дети (новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет):* при назначении препарата один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- новорожденные (до 14 дней): 20-50 мг/кг массы тела один 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 один раз в сутки.
- у детей с массой тела 50 кг и более применяют дозы для взрослых.

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

Цефтриаксон противопоказан новорожденным ( $\leq 28$  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 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

*Бактериальный менингит:* при бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при лечении менингита, вызванного *Neisseria meningitidis*, достигались при продолжительности лечения в 4 дня; при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* - 6 дней; *Streptococcus pneumoniae* - 7 дней.

*Болезнь Лайма:* взрослым и детям - 50 мг/кг (высшая суточная доза - 2 г) один раз в сутки в течение 14 дней.

*Профилактика периперационных инфекций:* в зависимости от степени инфекционного риска вводится однократно 1-2 г цефтриаксона за 30-90 минут до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке рекомендуется одновременное (но раздельное, см. раздел «Способ применения и дозы») введение цефтриаксона и препарата из группы 5-нитроимидазолов, например, метронидазола.

### **Приготовление и введение растворов**

Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Растворы цефтриаксона, приготовленные с использованием воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % и 10 % растворов декстрозы, 0,45 % раствора натрия хлорида + 2,5 % раствора декстрозы, стабильны в течение 48 ч при комнатной температуре (25 °C) или в течение 72 ч при хранении в холодильнике (от 2 до 8 °C). Изменение цвета раствора препарата от желтоватого до светло-коричневого не влияет на его активность и переносимость. Растворы препарата, приготовленные с использованием

6 % раствора декстрана в 5 % растворе декстрозы, 6 % и 10 % растворов гидроксиэтилкрахмала, следует использовать только свежеприготовленными.

*Внутривенная инфузия:* 2 г препарата растворить в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащего ионы кальция: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % или 10 % раствор декстрозы, 0,45 % раствор натрия хлорида + 2,5 % раствор декстрозы, 6 % раствор декстрана в 5 % растворе декстрозы, 6 % или 10 % раствор гидроксиэтилкрахмала, вода для инъекций. Инфузия должна длиться не менее 30 минут. Растворы цефтриаксона *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 раствора цефтриаксона для инфузии растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов может происходить и при смешении цефтриаксона 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 цефтриаксона 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.

### **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 часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

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:* редко - 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).

*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, боль в месте введения, повышение температуры; редко - отеки, озноб.

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

**Пострегистрационное наблюдение:** ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона. Определение их частоты встречаемости и наличия связи именно с применением цефтриаксона не всегда возможно из-за невозможности 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 экзематозный пустуллез, отдельные случаи тяжелых нежелательных реакций (экссудативная мультиформная 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, олигурия, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция было проведено 2 исследования в условиях *in vitro* (одно с использованием плазмы взрослых и другое с использованием плазмы новорожденных, полученной из пуповинной крови).

Цефтриаксон с концентрациями до 1 мМ (которые превышают концентрации, достигающиеся в условиях *in vivo* после введения 2 г цефтриаксона в виде инфузии в течение 30 минут) использовали в комбинации с кальцием в концентрациях до 12 мМ (48 мг/дл). Восстановление цефтриаксона из плазмы снижалось при концентрациях кальция  $\geq 6$  мМ (24 мг/дл) в плазме взрослых или  $\geq 4$  мМ (16 мг/дл) в плазме новорожденных. Это может отражать преципитацию цефтриаксон-кальций.

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 ( $\geq 80$  мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим).

Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и пострентальной острой почечной недостаточности. Данная нежелательная реакция носит обратимый характер и

исчезнет после прекращения терапии цефтриаксоном.

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

### **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота и диарея.

*Лечение:* симптоматическое. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны. Специфического антидота нет.

### **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 цефалоспоридами, 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 цефалоспоридам. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

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, например, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

*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 антагонистов витамина К как в ходе, так и после окончания терапии цефтриаксоном.

При приготовлении растворов цефтриаксона для внутривенного введения и их последующего разведения нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может также происходить при внутривенном введении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя вводить цефтриаксон внутривенно

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 внутривенное введение цефтриаксона 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 свидетельствуют о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами. При одновременном применении необходимо их раздельное введение.

### **Особые указания**

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

При применении цефтриаксона 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 данных явлений неизвестна (см. раздел «Побочные действия»).

*Гемолитическая анемия.* Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении цефтриаксоном возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе и 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*, различной степени тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстого кишечника и провоцирует рост *Clostridium difficile*. В свою очередь, этот патогенный микроорганизм образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Ее штаммы, 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 *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибактериальными препаратами. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *Clostridium difficile*, возможно потребуются отмена текущей, не направленной на *Clostridium difficile*, антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *Clostridium 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 стандартно 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 прекращения или завершения лечения цефтриаксоном. В случае, если эти изменения сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата 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, цефтриаксон не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с

кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

*Панкреатит.* При применении препарата описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих пациентов уже до назначения цефтриаксона 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 преципитатов, образовавшихся в желчных путях под влиянием цефтриаксона.

*Применение у детей.* Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Цефтриаксон нельзя применять у новорожденных, особенно у 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 применении цефтриаксона у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибактериальные препараты, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче ферментными методами, поэтому при 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.

*Содержание натрия.* В 2 г цефтриаксона содержится 7,2 ммоль (169,1 мг) натрия, что должно быть принято во внимание пациентами, находящимися на диете с ограничением его потребления.

*Инструкция по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности.* Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. 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, механизмами**

Нет данных, свидетельствующих о влиянии цефтриаксона на управление транспортными средствами и работу с машинами и механизмами. Однако во время терапии цефтриаксоном 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 инфузий.

2,0 г действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл, 20 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной;
- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке

картонной.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44.

**Производитель/Фасовщик (первичная упаковка)/Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/53.

**Выпускающий контроль качества**

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/13.