

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЦЕФТРИАКСОН-ДАРНИЦЯ**  
**(CEFTRIAZONE-DARNITSA)**

**Склад:**

діюча речовина: ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону натрієвої солі у перерахуванні на цефтриаксон 0,5 г або 1 г.

допоміжні речовини: відсутні.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** кристалічний порошок майже білого або жовтуватого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Цефалоспорины III покоління . Цефтриаксон.  
Код АТХ J01D D04.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

**Мікробіологія.** Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинних мембран. Цефтриаксон активний *in vitro* відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості β-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориनाз) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон активний відносно таких мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»):

**Грампозитивні аероби.** *Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний, групи В), β-гемолітичні стрептококи (групи ні А, ні В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Стійкі до метициліну *Staphylococcus spp.*, резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтриаксону. Також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Listeria monocytogenes* проявляють стійкість до цефтриаксону.

**Грамнегативні аероби.** *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (в тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (інші)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалися *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (інші)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia spp.* (інші), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоїдні), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (інші)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (інші).

\* Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону головним чином унаслідок утворення β-лактамаз, що кодуються хромосомами.

\*\* Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону унаслідок утворення низки плазмідопосередкованих β-лактамаз.

**Примітка.** Багато зі штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорины

I та II покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* і у дослідах на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного і вторинного сифілісу. За винятком клінічні штами *P. aeruginosa*, стійкі до цефтриаксону.

**Анаероби.** *Bacteroides* spp. (чутливі до жовчі)\*, *Clostridium* spp. (крім групи *C. perfringens*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (інші), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалися *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

\* Деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону внаслідок утворення β-лактамаз.

Багато зі штамів *Bacteroides* spp., які продукують β-лактамази (зокрема *B. fragilis*), стійкі до цефтриаксону. Стійкий *Clostridium difficile*.

Чутливість до цефтриаксону можна визначати методом дисків або методом серійних розведень на агарі або бульйоні, використовуючи стандартну методику, подібну до тієї, яку рекомендує Національний комітет клінічних лабораторних стандартів (НККЛС). Для цефтриаксону НККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

Таблиця 1.

	Чутливі	Помірно чутливі	Стійкі
<i>Метод розведень</i> Інгібуюча концентрація, мг/л	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Метод дисків</i> (диск з 30 мкг цефтриаксону) Діаметр зони затримки росту, мм	≥ 21	20-14	≤ 13

Для визначення чутливості мікроорганізмів слід використовувати диски з цефтриаксоном, оскільки у дослідженнях *in vitro* показано, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, стійких при використанні дисків, призначених для всієї групи цефалоспоринів.

Замість стандартів НККЛС для визначення чутливості мікроорганізмів можна використовувати й інші добре стандартизовані нормативи, наприклад DIN та ICS, що дозволяють адекватно оцінити рівень чутливості.

**Фармакокінетика.**

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Усі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях лікарського засобу, за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

**Всмоктування.** Максимальна концентрація у плазмі крові після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г лікарського засобу становить 81 мг/л та досягається за 2-3 години після введення. Одноразові внутрішньовенні інфузії 1 г та 2 г лікарського засобу призводять через 30 хвилин до концентрацій 168,1 ± 28,2 та 256,9 ± 16,8 мг/л відповідно. Площа під кривою концентрації у плазмі крові після внутрішньовенного введення дорівнює такій після внутрішньом'язового введення. Це означає, що біодоступність цефтриаксону після внутрішньом'язового введення становить 100 %.

**Розподіл.** Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7-12 л. Після введення у дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більш ніж 24 години його концентрації набагато перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для більшості збудників інфекцій більш ніж у 60 тканинах та рідинах (у тому числі легенях, серці, жовчовивідних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати). Після внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає у спинномозкову рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

**Зв'язування з білками.** Цефтриаксон оборотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації, наприклад, знижуючись з 95 % при

концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л до 85 % при концентрації 300 мг/л. Завдяки нижчій концентрації альбуміну у тканинній рідині частка вільного цефтриаксону у ній вища, ніж у плазмі крові.

*Проникнення в окремі тканини.* Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки у дітей, у т.ч. новонароджених. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтриаксону у дозі 50-100 мг/кг маси тіла (новонародженим та немовлятам відповідно) концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону у цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – 4 %. У дорослих хворих на менінгіт після введення дози 50 мг/кг маси тіла через 2-24 години досягаються такі концентрації цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які у багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр та у малих концентраціях проникає у грудне молоко.

*Метаболізм.* Цефтриаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється у неактивні метаболіти під дією кишкової флори.

*Виведення.* Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону становить 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс становить 5-12 мл/хв. 50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками і 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону у дорослих становить близько 8 годин.

*Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.* У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70 % дози. У дітей перших 8 днів життя, а також у пацієнтів віком від 75 років період напіввиведення у середньому є в 2-3 рази більшим, ніж у дорослих молодого віку.

У хворих із нирковою або печінковою недостатністю фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення. Якщо порушена лише функція нирок, збільшується виведення з жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення нирками.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Цефтриаксон-Дарниця застосовувати для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла і носа;
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту);
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції статевих органів, включаючи гонорею;
- сепсис;
- інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, а також ранові інфекції;
- інфекції у хворих з ослабленим імунним захистом;
- менінгіт;
- дисемінований бореліоз Лайма (стадії II та III).

Періопераційна профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях на органах шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, сечовивідних шляхів і під час гінекологічних процедур, але лише у випадках потенційної чи відомої контамінації.

При призначенні лікарського засобу необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та, зокрема, рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

### ***Противоказання.***

Підвищена чутливість до цефтриаксону або будь-якого іншого цефалоспориноу. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу  $\beta$ -лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів та карбапенемів).

Цефтриаксон протипоказаний:

Недоношеним новонародженим віком  $\leq 41$  тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження). У дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до можливого ризику розвитку білірубінової енцефалопатії у таких пацієнтів.

Доношеним новонародженим (віком  $\leq 28$  днів):

- із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубину, імовірно, порушене.
- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення лікарських засобів кальцію або інфузій кальційвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовувати в якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання.

Розчини цефтриаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Розчинники, що містять кальцій*, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, не слід використовувати для відновлення лікарського засобу у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону також можуть утворюватися при змішуванні цефтриаксону із кальційвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, у тому числі з кальційвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

*Аміноглікозиди*. Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні разом із цефалоспоринами. У таких випадках слід ретельно дотримуватися рекомендацій щодо моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

*Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К* (наприклад, варфарин): підвищення можливості кровотечі.

Сумісне застосування лікарського засобу із *пероральними антикоагулянтами* може посилювати ефект проти вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антивітаміну К як під час, так і після терапії цефтриаксоном (див. розділ «Побічні реакції»).

*Петльові діуретики та нефротоксичні лікарські засоби* – підвищується ризик нефротоксичності. Порушень функції нирок не спостерігалось після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

*Бактеріостатичні антибіотики (хлорамфенікол, тетрацикліни)*: знижують бактеріцидний ефект цефтриаксону. У дослідженні *in vitro* при застосуванні

хлорамфеніколу у комбінації із цефтриаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

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

*Інші β-лактамі антибіотики:* можливість розвитку перехресних алергічних реакцій.

Після застосування *етанолу* одразу після прийому цефтриаксону не спостерігалось ефектів, схожих на дію дисульфіраму.

Цефтриаксон не містить N-метилтіотетразольну групу, яка б могла привести до непереносимості *етанолу* або кровотечі, що властиво деяким іншим цефалоспоринам.

*Пробенецид:* не впливає на канальцеву секрецію цефтриаксону (на відміну від інших цефалоспоринів).

Як і інші антибіотики, цефтриаксон може знижувати терапевтичний ефект *вакцини проти тифу*, проте такий ефект розповсюджується лише на *ослаблений штамп Ty21*.

Розчин Цефтриаксону-Дарниця не слід змішувати або вводити одночасно з іншими антимікробними лікарськими засобами у зв'язку з фармацевтичною несумісністю.

Цефтриаксон несумісний і його не можна змішувати з *амзакрином*, *ванкомицином*, *флуконазолом* та *аміноглікозидами*.

### **Особливості застосування.**

#### *Реакції гіперчутливості.*

Як і при застосуванні всіх β-лактамічних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку тяжких реакцій гіперчутливості застосування цефтриаксону слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтриаксону, до інших цефалоспоринів або інших типів β-лактамічних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших β-лактамічних лікарських засобів.

Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла/токсичний епідермальний некроліз); однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Взаємодія із лікарськими засобами, що містять кальцій.*

У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальними наслідками. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно із наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні лікарські засоби. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно із пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку лікарський засіб не можна змішувати або вводити одночасно із будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні лікарських засобів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення лікарських засобів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальційвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), медичні працівники можуть призначити альтернативні антибактеріальні засоби, застосування яких не пов'язане із подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтриаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним,

розчини для ППХ та цефтриаксон можна вводити одночасно, хоча і через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Також введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтриаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

#### *Діти.*

Безпека та ефективність цефтриаксону у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». У дослідженнях було показано, що цефтриаксон, як деякі інші цефалоспорины, може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові.

Лікарський засіб протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Імуноопосередкована гемолітична анемія.*

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринов (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, у тому числі з летальними наслідками, були зареєстровані у період лікування цефтриаксоном як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспорину, та припинити застосування цефтриаксону до встановлення етіології захворювання.

#### *Довготривале лікування.*

При довготривалому лікуванні слід регулярно проводити розгорнутий аналіз крові.

Цефтриаксон може збільшувати протромбіновий час. У зв'язку з цим при підозрі на дефіцит вітаміну К необхідно визначати протромбіновий час.

#### *Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.*

Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на тлі застосування майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до загрозової для життя. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обміркувати припинення терапії цефтриаксоном та застосування відповідних засобів проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можуть виникати суперінфекції, спричинені нечутливими до лікарського засобу мікроорганізмами (ентерококи і штами *Candida*).

Цефтриаксон потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам із кишково-шлунковими захворюваннями в анамнезі, зокрема колітом.

#### *Тяжка ниркова та печінкова недостатність.*

У випадку тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Вплив на результати серологічних досліджень.*

При застосуванні цефтриаксону тест Кумбса може давати хибно-позитивні результати. Також лікарський засіб може спричиняти хибно-позитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

При визначенні глюкози у сечі неферментними методами можуть бути отримані хибно-позитивні результати. Протягом застосування цефтриаксону рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Натрій.*

Кожен грам лікарського засобу містить 3,6 ммоль натрію. Це слід взяти до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію.

#### *Спектр антибактеріальної активності.*

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування в якості монотерапії при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У випадку полімікробних інфекцій, коли серед підозрюваних збудників є резистентні до цефтриаксону мікроорганізми, слід розглянути застосування додаткових антибіотиків.

#### *Застосування лідокаїну.*

Якщо в якості розчинника застосовувати розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням лікарського засобу слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, зазначену у інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

#### *Жовчокам'яна хвороба.*

У випадку наявності на сонограмі тіней слід зважити на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону. Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала при застосуванні цефтриаксону у дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні лікарського засобу дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону супроводжувалося симптоматикою. В разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування лікарського засобу, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Жовчний стаз.*

Випадки панкреатиту, можливо, спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та утворення біліарного сладжу, такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба та повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що ініціюючим або додатковим фактором розвитку цього порушення може бути утворення у жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування цефтриаксону.

#### *Нирковокам'яна хвороба.*

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, спираючись на результати оцінки користі-ризиків у кожному конкретному випадку.

Невикористаний лікарський засіб та/або відходи використаного лікарського засобу слід утилізувати згідно з вимогами нормативних документів по знищенню лікарських засобів.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність.*

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, перинатальний та постнатальний розвиток. Під час вагітності, зокрема у I триместрі, цефтриаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

##### *Годування груддю.*

Цефтриаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні лікарського засобу в терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибкової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibiliзації. Потрібно прийняти рішення щодо

припинення годування груддю або відмови від застосування цефтриаксону з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі від терапії для жінки.

**Фертильність.**

У дослідженнях репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.**

Відповідні дослідження не проводили. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій як запаморочення цефтриаксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

**Спосіб застосування та дози.**

**Дорослі та діти віком від 12 років:** призначати 1-2 г цефтриаксону 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтриаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г.

**Новонароджені, немовлята та діти віком до 12 років.**

Нижче наводяться рекомендовані дози для застосування 1 раз на добу.

**Новонароджені до 2 тижнів:** 20-50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, добова доза не має перевищувати 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози лікарського засобу для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Цефтриаксон протипоказаний для застосування новонародженим віком  $\leq 28$  днів при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі постійні внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див. розділ «Протипоказання»).

**Новонароджені та діти віком від 15 днів до 12 років:** 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

Дітям із масою тіла понад 50 кг призначати дози для дорослих.

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг або вищі слід вводити шляхом інфузії упродовж принаймні 30 хвилин.

**Пацієнти літнього віку.**

Для пацієнтів літнього віку, коригування дози не потрібно.

**Тривалість лікування.**

Тривалість терапії залежить від показання та перебігу захворювання.

**Комбінована терапія.**

Дослідження показали, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між цефтриаксоном і аміноглікозидами. Незважаючи на те, що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід мати на увазі при наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

**Дозування в особливих випадках.**

**Менінгіт.**

При бактеріальному менінгіті у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинати з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно зменшити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

Таблиця 2.

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дні
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 днів
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 днів



*Бореліоз Лайма:* дорослим та дітям – 50 мг/кг (найвища добова доза – 2 г) 1 раз на добу протягом 14 днів.

*Гонорея.*

Для лікування гонореї (спричиненої штамми, що утворюють та не утворюють пеніциліназу) рекомендується призначати разову дозу 250 мг внутрішньом'язово.

*Профілактика інфекцій у хірургії.*

Для профілактики післяопераційних інфекцій при контамінованих або потенційно контамінованих хірургічних втручаннях рекомендовано – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1-2 г цефтриаксону за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне введення цефтриаксону та одного з 5-нітроїмідазолів, наприклад, орнідазолу.

*Порушення функцій нирок та печінки.*

У хворих із порушеннями функцій нирок немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності у передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не має перевищувати 2 г.

Хворим, які знаходяться на *діалізі*, немає потреби в додатковому введенні лікарського засобу після діалізу. Слід однак контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза лікарського засобу в хворих, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 2 г.

У хворих із *порушеннями функцій печінки* немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція *нирок* залишається нормальною.

При *одночасному тяжкому порушенні функцій нирок та печінки* слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону у плазмі крові та проводити корекцію дози лікарського засобу у разі необхідності, оскільки рівень виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

*Приготування розчинів.*

Відновлені розчини слід використати одразу після приготування.

*Внутрішньом'язова ін'єкція.*

Для внутрішньом'язової ін'єкції 0,5 г розчиняють у 2 мл стерильної води для ін'єкцій, а 1 г розчиняють у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію робити у центр великого м'яза. Слід вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Якщо лідокаїн застосовувати в якості розчинника, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (дивись розділ «Протипоказання»). Для детальної інформації рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Застосування лідокаїну передбачає попереднє проведення проби для визначення індивідуальної чутливості до цього лікарського засобу.

*Внутрішньовенна ін'єкція.*

Для внутрішньовенної ін'єкції слід розчинити 0,5 г цефтриаксону в 5 мл стерильної води для ін'єкцій, а 1 г цефтриаксону в 10 мл води для ін'єкцій; вводити внутрішньовенно повільно (2-4 хвилини).

*Внутрішньовенне вливання.*

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину для вливання розчинити 2 г лікарського засобу в 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, вільних від іонів кальцію: 0,9 % хлорид натрію, 0,45 % хлорид натрію + 2,5 % глюкоза, 5 % глюкоза, 10 % глюкоза, 6 % декстран у розчині глюкози 5 %, 6-10 % гідроксиетильований крохмаль, вода для ін'єкцій. Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять цефтриаксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

Однак 2 г цефтриаксону та 1 г орнідазолу фізично та хімічно сумісні у 250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду або розчину глюкози.

Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксону у флаконах чи для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення

преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Лікарський засіб не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування. Однак, за винятком новонароджених, цефтриаксон та кальційвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Діти.*

Лікарський засіб можна застосовувати дітям згідно з дозуванням, зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### **Передозування.**

*Симптоми:* можлива нудота, блювота, діарея, пропасниця, лейкопенія, тромбоцитопенія, гостра гемолітична анемія, шкірні, шлунково-кишкові реакції та реакції печінки, задишка, ниркова недостатність, стоматит, анорексія, тимчасова втрата слуху, втрата орієнтації у просторі.

*Лікування:* проводити симптоматичну і підтримуючу терапію. Специфічного антидоту немає. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні.

#### **Побічні реакції.**

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* можливі прояви гіперчутливості з боку органів дихання, у тому числі порушення дихання, набряки дихальних шляхів, бронхоспазм.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* стоматит, глосит, неоформлений кал або діарея, нудота, блювання, панкреатит (можливо, спричинений обструкцією жовчних протоків). Такі побічні реакції, як правило, легкі і часто зникають протягом або після припинення лікування. Випадки псевдомембранозного коліту та діареї після застосування цефтриаксону здебільшого спричинені *Clostridium difficile*.

Більшість із цих хворих мали фактори ризику застою у жовчовивідних шляхах, наприклад, хірургічне лікування в анамнезі, тяжкі захворювання та повністю парентеральне харчування.

При цьому не можна виключати роль преципітатів, що утворилися під дією цефтриаксону у жовчовивідних шляхах, у розвитку панкреатиту.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* збільшення кількості ферментів печінки у сироватці крові (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), ядерна жовтяниця. Спостерігалася преципітація цефтриаксону кальцієвої солі у жовчному міхурі (найчастіше у пацієнтів, які отримували лікування дозами, що перевищують рекомендовану стандартну дозу), оборотний холелітіаз у дітей. У дітей у проспективних дослідженнях при внутрішньовенному застосуванні лікарського засобу спостерігалася різна частота утворення преципітату, у деяких дослідженнях – понад 30 %. Частота утворення преципітату менша при проведенні повільної інфузії (20-30 хвилин). Цей ефект, як правило, асимптоматичний, але у рідкісних випадках преципітація супроводжується такими клінічними симптомами як біль, нудота і блювання. У цих випадках рекомендоване симптоматичне лікування. Преципітація, як правило, є оборотною після припинення застосування цефтриаксону.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* олігурія, глюкозурія, гематурія. Преципітат у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, яких лікували найвищими добовими дозами (80 мг/кг/добу і більше) або загальними дозами, що перевищують 10 г, а також з іншими факторами ризику, такими як дегідратація або імобілізація. Утворення преципітату у нирках може протікати безсимптомно або проявлятися клінічно, є оборотним після

припинення застосування цефтриаксону. У зв'язку з цим повідомлялося про анурію і порушення функції нирок.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, судоми. Є повідомлення про випадки виникнення судом при застосуванні препарату дітям раннього віку.

*З боку крові та лімфатичної системи:* нейтропенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, анемія (включаючи гемолітичну анемію), пролонгація протромбінового часу, порушення коагуляції, агранулоцитоз. Під час тривалого лікування слід регулярно контролювати картину крові.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алергічні шкірні реакції, такі як гіперемія, висипання, у т.ч. макулопапульозні, кропив'янка, алергічний дерматит, свербіж, набряк. Мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла/токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзематозний пустульоз.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* озноб, пірексія, підвищене потовиділення; може розвиватися гіперемія, висип, набряк, свербіж, флебіт і біль у місці ін'єкції після внутрішньовенного введення, що можна мінімізувати повільною ін'єкцією протягом принаймні 2-4 хвилин. Внутрішньом'язова ін'єкція без застосування лідокаїну є болісною.

*Інфекції:* мікоз статевих шляхів, можлива суперінфекція різної локалізації, спричинена дріжджами, грибками або іншими резистентними мікроорганізмами.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня креатиніну в крові, хибно-позитивний тест Кумбса. Як і інші антибіотики, цефтриаксон може спричинити хибно-позитивний результат проби на галактоземію. Хибно-позитивні результати можуть бути отримані і при визначенні глюкози в сечі, тому під час лікування Цефтриаксоном-Дарниця глюкозурію, у разі необхідності, слід визначати лише ферментним методом.

*Взаємодія з кальцієм:* рідкісні випадки тяжких небажаних реакцій, іноді з летальними наслідками, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтриаксон та лікарські засоби кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтриаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком малого їх об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози лікарського засобу (наприклад  $\geq 80$  мг/кг/добу) або загальні дози понад 10 грамів, а також мали додаткові фактори ризику (наприклад, обмежене споживання рідини або постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості, або у хворих у стані зневоднення. Преципітати можуть супроводжуватися симптомами або бути асимптоматичними, можуть призводити до ниркової недостатності та анурії, і зникають після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким лікарський засіб вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні лікарського засобу була різною – у деяких дослідженнях понад 30 %. При повільному введенні лікарського засобу (протягом 20-30 хвилин) частота утворення преципітатів, очевидно, нижча. Утворення преципітатів зазвичай не супроводжується симптомами, але у рідкісних випадках виникали такі клінічні симптоми як біль, нудота і блювання. У таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення

«користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Цефтриаксон-Дарниця не можна змішувати з кальційвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера або розчин Гартмана. Не слід також застосовувати кальційвмісні розчини протягом 48 годин після останнього введення препарату.

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, лабеталолом та аміноглікозидами.

Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

По 0,5 г або 1 г порошку у флаконі; по 1, 5 або 40 флаконів в упаковці. По 1 флакону по 0,5 г порошку та 1 ампулі розчинника (Вода для ін'єкцій-Дарниця в ампулі по 5 мл) в упаковці. По 1 флакону по 1 г порошку та 1 ампулі розчинника (Вода для ін'єкцій-Дарниця в ампулі по 10 мл) в упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

### ЦЕФТРИАКСОН-ДАРНИЦА (CEFTRIAXONE-DARNITSA)

#### **Состав:**

*действующее вещество:* ceftriaxone;

1 флакон содержит цефтриаксона натриевой соли в пересчете на цефтриаксон 0,5 г или 1 г.

*вспомогательные вещества:* отсутствуют.

**Лекарственная форма.** Порошок для раствора для инъекций.

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

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения. Другие β-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефтриаксон. Код АТХ J01D D04.

#### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения с пролонгированным действием.

*Микробиология.* Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. Цефтриаксон активен *in vitro* в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Цефтриаксон характеризуется очень большой устойчивостью к большинству β-лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспорииназ) грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефтриаксон активен в отношении таких микроорганизмов *in vitro* и при клинических инфекциях (см. раздел «Показания»):

*Грамположительные аэробы.* *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный), 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*. Устойчивые к метициллину *Staphylococcus spp.*, резистентные к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Также *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* проявляют устойчивость к цефтриаксону.

*Грамотрицательные аэробы.* *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (включая *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (другие)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее назывались *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (другие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (другие)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia spp.* (другие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (не тифоидные), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (другие)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (другие).

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

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

*Примечание.* Многие из штаммов вышеуказанных микроорганизмов, имеющих множественную устойчивость к таким антибиотикам как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины I та II поколения, аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в опытах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон эффективен для лечения первичного и вторичного сифилиса. За исключением клинические штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к цефтриаксону.

*Анаэробы.* *Bacteroides spp.* (чувствительные к желчи)\*, *Clostridium spp.* (кроме группы *C. perfringens*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (другие), *Gaffkia anaerobica* (ранее назывались *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

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

Многие из штаммов *Bacteroides spp.*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы (в частности *B. fragilis*), устойчивы к цефтриаксону. Устойчивый *Clostridium difficile*.

Чувствительность к цефтриаксону можно определять методом дисков или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Национальный комитет клинических лабораторных стандартов (НККЛС). Для цефтриаксона НККЛС установил следующие критерии оценки результатов испытаний:

Таблица 1.

	Чувствительные	Умеренно чувствительные	Стойкие
<i>Метод разведений</i> Ингибирующая 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 чувствительности микроорганизмов необходимо использовать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые устойчивы при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов.

Вместо стандартов НККЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например DIN и ICS, позволяющие адекватно оценить уровень чувствительности.

#### *Фармакокинетика.*

Фармакокинетика цефтриаксона имеет нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях лекарственного средства, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

*Всасывание.* Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г лекарственного средства составляет 81 мг/л и достигается через 2-3 часа после введения. Разовые внутривенные инфузии 1 г и 2 г лекарственного средства приводят через 30 минут к концентрациям  $168,1 \pm 28,2$  и  $256,9 \pm 16,8$  мг/л соответственно. Площадь под кривой концентрации в плазме крови после внутривенного введения равна таковой после внутримышечного введения. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

*Распределение.* Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. На протяжении более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе легких, сердце, желчевыводящих путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях, в секрете простаты). После внутривенного введения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации к чувствительным микроорганизмам сохраняются в течение 24 часов.

*Связывание с белками.* Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с ростом концентрации, например, снижаясь с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л. Благодаря низкой концентрации альбумина в тканевой жидкости доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме крови.

*Проникновение в отдельные ткани.* Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в т.ч. новорожденных. Через 24 часа после введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела (новорожденным и младенцам соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет в среднем 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови, при асептическом менингите – 4 %. У взрослых больных менингитом после введения дозы 50 мг/кг массы тела через 2-24 часа достигаются такие концентрации цефтриаксона в цереброспинальной жидкости, которые во много раз превышают минимальные ингибирующие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

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

*Метаболизм.* Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной флоры.

*Выведение.* Общий клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 5-12 мл/мин. 50-60 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками и 40-50 % – в неизменном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона у взрослых составляет около 8 часов.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях.* У новорожденных детей почками выводится около 70 % дозы. У детей первых 8 дней жизни, а также у пациентов старше 75 лет период полувыведения в среднем в 2-3 раза больше, чем у взрослых молодого возраста.

У больных с почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение периода полувыведения. Если нарушена только функция почек, повышается выведение с желчью, если нарушена функция печени, увеличивается выведение почками.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Цефтриаксон-Дарница применять для лечения инфекций, возбудители которых чувствительны к цефтриаксону:

- инфекции дыхательных путей, особенно пневмония, а также инфекции уха, горла и носа;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта);
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции половых органов, включая гонорею;
- сепсис;
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции;
- инфекции у больных с ослабленной иммунной защитой;
- менингит;

- диссеминированный боррелиоз Лайма (стадии II и III).

Периоперационная профилактика инфекций при хирургических вмешательствах на органах желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, мочевыводящих путей и во время гинекологических процедур, но только в случаях потенциальной или известной контаминации.

При назначении лекарственного средства необходимо придерживаться официальных рекомендаций по антибиотикотерапии и, в частности, рекомендаций по профилактике антибиотикорезистентности.

### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или любому другому цефалоспоринолу. Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу  $\beta$ -лактамных антибактериальных средств (пенициллинам, монобактамам и карбапенемам).

Цефтриаксон противопоказан:

Недоношенным новорожденным в возрасте  $\leq 41$  неделя с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения). В исследованиях *in vitro* было показано, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови, что приводит к возможному риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Доношенным новорожденным (в возрасте  $\leq 28$  дней):

- с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом, поскольку при таких состояниях связывание билирубина, вероятно, нарушено.
- которые требуют (или ожидается, что будут требовать) внутривенного введения лекарственных средств кальция или инфузий кальцийсодержащих растворов, поскольку существует риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

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

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

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

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

*Аминогликозиды*. Существуют противоречивые данные относительно потенциального усиления токсического воздействия аминогликозидов на почки при их применении с цефалоспоринолами. В таких случаях следует тщательно соблюдать рекомендации по мониторингу уровня аминогликозидов (и функции почек) в клинической практике.



*Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, антагонисты витамина К* (например, варфарин): повышение возможности кровотечения.

Совместное применение лекарственного средства с *пероральными антикоагулянтами* может усиливать эффект против витамина К и риск кровотечения. Рекомендуется часто проверять международное нормализованное отношение и должным образом корректировать дозу антивитамина К как во время, так и после терапии цефтриаксоном (см. раздел «Побочные реакции»).

*Петлевые диуретики и нефротоксические лекарственные средства* – повышается риск нефротоксичности. Нарушений функции почек не наблюдалось после совместного применения больших доз цефтриаксона и мощных диуретиков (например, фуросемида).

*Бактериостатические антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклин)*: снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. В исследовании *in vitro* при применении хлорамфеникола в сочетании с цефтриаксоном наблюдались антагонистические эффекты. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

*Гормональные контрацептивы*: снижается эффективность гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после его завершения.

*Другие β-лактамы антибиотики*: возможности развития перекрестных аллергических реакций.

После применения *этанол* сразу после приема цефтриаксона не наблюдалось эффектов, похожих на действие дисульфирама.

Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольную группу, которая бы могла привести к непереносимости *этанол* или кровотечения, что свойственно некоторым другим цефалоспорином.

*Пробенецид*: не влияет на канальцевую секрецию цефтриаксона (в отличие от других цефалоспоринов).

Как и другие антибиотики, цефтриаксон может снижать терапевтический эффект *вакцины против тифа*, однако такой эффект распространяется только на *ослабленный штамм Ty21*. Раствор Цефтриаксон-Дарница не следует смешивать или вводить одновременно с другими антимикробными лекарственными средствами в связи с фармацевтической несовместимостью.

Цефтриаксон несовместим и его нельзя смешивать с *амзакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами*.

### **Особенности применения.**

#### *Реакции гиперчувствительности.*

Как и при применении всех β-лактамы антибиотиков, сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом (см. раздел «Побочные реакции»). В случае тяжелых реакций гиперчувствительности применение цефтриаксона следует немедленно прекратить и принять соответствующие неотложные меры. Перед началом лечения следует установить, есть ли у пациента в анамнезе тяжелые реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, к другим цефалоспорином или другим типам β-лактамы средств. Следует с осторожностью применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой гиперчувствительности к другим β-лактамы лекарственным средствам.

Зарегистрированы случаи тяжелых побочных реакций со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз); однако частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Взаимодействие с лекарственными средствами, содержащими кальций.*

У недоношенных и доношенных младенцев в возрасте до 1 месяца описаны случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках с летальным исходом. По меньшей мере одному из этих пациентов цефтриаксон и кальций вводили в разное время и по разным внутривенным инфузионным системам. Согласно имеющимся научным данным, не зарегистрировано подтвержденных случаев образования внутрисосудистых

преципитатов, кроме как у новорожденных, которым вводили цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или любые другие кальцийсодержащие лекарственные средства. В исследованиях *in vitro* было показано, что новорожденным грозит повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастных групп.

При применении цефтриаксона пациентам любого возраста лекарственное средство нельзя смешивать или вводить одновременно с любыми растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, даже при использовании различных инфузионных систем или введении лекарственных средств в различные инфузионные участки. Однако пациентам старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, друг после друга, при условии введения лекарственных средств через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены инфузионной системы между введением этих средств физиологическим солевым раствором, чтобы предотвратить образование преципитата. Пациентам, нуждающимся в постоянных инфузиях кальцийсодержащих растворов для полного парентерального питания (ППХ), медицинские работники могут назначить альтернативные антибактериальные средства, применение которых не связано с подобным риском образования преципитатов. Если применение цефтриаксона пациентам, которые нуждаются в постоянном питании, признано необходимым, растворы для ППХ и цефтриаксон можно вводить одновременно, хотя и по разным инфузионным системам и в разные участки тела. Также введение растворов для ППХ можно приостановить на время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

#### *Дети.*

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей были установлены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». В исследованиях было показано, что цефтриаксон, как некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови.

Лекарственное средство противопоказано недоношенным и доношенным новорожденным, которым грозит риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Иммуноопосредованная гемолитическая анемия.*

Случаи иммуноопосредованной гемолитической анемии наблюдались у пациентов, получавших антибактериальные средства класса цефалоспоринов (см. раздел «Побочные реакции»). Тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе с летальным исходом, были зарегистрированы в период лечения цефтриаксоном как у взрослых, так и у детей.

Если во время применения цефтриаксона у пациента возникает анемия, следует рассмотреть диагноз анемии, ассоциированной с применением цефалоспоринов, и прекратить применение цефтриаксона до установления этиологии заболевания.

#### *Длительное лечение.*

При длительном лечении следует регулярно проводить развернутый анализ крови. Цефтриаксон может увеличивать протромбиновое время. В связи с этим при подозрении на дефицит витамина К необходимо определять протромбиновое время.

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

Случаи колита и псевдомембранозного колита, ассоциированных с применением антибактериальных средств, были зарегистрированы на фоне применения почти всех антибактериальных средств, в том числе цефтриаксона. Тяжесть этих заболеваний может колебаться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения цефтриаксона возникла диарея (см. раздел «Побочные реакции»). Следует обдумать прекращение терапии цефтриаксоном и применение соответствующих средств против *Clostridium difficile*. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует.

Как и при применении других антибактериальных средств, могут возникать суперинфекции, вызванные нечувствительными к лекарственному средству микроорганизмами (энтерококки и штаммы *Candida*).

Цефтриаксон нужно с осторожностью применять пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе, в частности колитом.

*Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.*

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

*Влияние на результаты серологических исследований.*

При применении цефтриаксона тест Кумбса может давать ложно-положительные результаты. Также лекарственное средство может вызывать ложно-положительные результаты анализа на наличие галактоземии (см. раздел «Побочные реакции»).

При определении глюкозы в моче ферментными методами могут быть получены ложно-положительные результаты. В течение применения цефтриаксона уровни глюкозы в моче следует определять с помощью ферментных методов анализа (см. раздел «Побочные реакции»).

*Натрий.*

Каждый грамм лекарственного средства содержит 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

*Спектр антибактериальной активности.*

Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериальной активности и может быть непригодным для применения в качестве монотерапии при лечении определенных типов инфекции, кроме случаев, когда возбудитель уже подтвержден (см. раздел «Способ применения и дозы»). В случае полимикробных инфекций, когда среди подозреваемых возбудителей есть резистентные к цефтриаксону микроорганизмы, следует рассмотреть применение дополнительных антибиотиков.

*Применение лидокаина.*

Если в качестве растворителя применять раствор лидокаина, цефтриаксон можно вводить только внутримышечно. Перед введением лекарственного средства следует обязательно учесть противопоказания к применению лидокаина, предостережения и другую соответствующую информацию, указанную в инструкции для медицинского применения лидокаина (см. раздел «Противопоказания»). Раствор лидокаина ни в коем случае нельзя вводить внутривенно.

*Желчекаменная болезнь.*

В случае наличия на сонограмме теней следует учесть возможность образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона. Затенения, которые ошибочно считались желчными камнями, наблюдались на сонограмме желчного пузыря, и частота их возникновения возрастала при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сут и выше. Особую осторожность следует соблюдать при применении лекарственного средства у детей. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. В редких случаях образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона сопровождалось симптоматикой. При наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, и врач должен принять решение о прекращении применения лекарственного средства, опираясь на результаты оценки пользы-риска конкретного случая (см. раздел «Побочные реакции»).

*Желчный стаз.*

Случаи панкреатита, возможно, вызванные непроходимостью желчных путей, были зарегистрированы у пациентов, получавших цефтриаксон (см. раздел «Побочные реакции»). Большинство из таких пациентов имели факторы риска развития холестаза и образования билиарного сладжа, такие как предыдущая значительная терапия, тяжелая болезнь и полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что иницирующим или дополнительным фактором развития этого нарушения может быть образование в желчных путях преципитатов в результате применения цефтриаксона.

*Почечнокаменная болезнь.*

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, которые исчезали после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»). В случае наличия симптомов следует сделать ультразвуковое обследование. Решение о применении лекарственного средства пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач, опираясь на результаты оценки пользы-риска в каждом конкретном случае.

Неиспользованное лекарственное средство и/или отходы использованного лекарственного средства следует утилизировать согласно требованиям нормативных документов по уничтожению лекарственных средств.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Существуют ограниченные данные по применению цефтриаксона беременным женщинам. Исследования на животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном воздействии на эмбрион/плод, пери- и постнатальное развитие. Во время беременности, особенно в I триместре, цефтриаксон можно применять, только если польза превышает риск.

*Кормление грудью.*

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при применении лекарственного средства в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных младенцев. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек. Следует учитывать возможность сенсibilизации. Нужно принять решение о прекращении кормления грудью или отказа от применения цефтриаксона с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.

*Фертильность.*

В исследованиях репродуктивной функции не было выявлено признаков нежелательного влияния на мужскую или женскую фертильность.

*Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Соответствующие исследования не проводили. В связи с возможностью возникновения таких побочных реакций как головокружение цефтриаксон может влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

***Способ применения и дозы.***

*Взрослые и дети с 12 лет:* назначать 1-2 г цефтриаксона 1 раз в сутки (каждые 24 часа). При тяжелых инфекциях или инфекциях, возбудители которых имеют лишь умеренную чувствительность к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

*Новорожденные, младенцы и дети до 12 лет.*

Ниже приводятся рекомендуемые дозы для применения 1 раз в сутки.

*Новорожденные до 2 недель:* 20-50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки, суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела. При определении дозы лекарственного средства для доношенных и недоношенных детей отличий нет.

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

*Новорожденные и дети от 15 дней до 12 лет:* 20-80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки.

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

Внутривенные дозы 50 мг/кг или выше следует вводить путем инфузии в течение по крайней мере 30 минут.

*Пациенты пожилого возраста.*

Для пациентов пожилого возраста, коррекция дозы не требуется.

*Продолжительность лечения.*

Продолжительность терапии зависит от показания и течения заболевания.

*Комбинированная терапия.*

Исследования показали, что в отношении многих грамотрицательных бактерий существует синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами. Несмотря на то, что повышенную эффективность таких комбинаций не всегда можно предусмотреть, ее следует иметь в виду при наличии тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить отдельно в рекомендованных дозах.

*Дозирование в особых случаях.*

*Менингит.*

При бактериальном менингите у младенцев и детей от 15 дней до 12 лет лечение начинать с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. Как только возбудитель будет идентифицирован, а его чувствительности определена, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты достигались при такой продолжительности лечения:

Таблица 2.

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дня
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 дней
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 дней

*Боррелиоз Лайма:* взрослым и детям – 50 мг/кг (высшая суточная доза – 2 г) 1 раз в сутки в течение 14 дней.

*Гонорея.*

Для лечения гонореи (вызванной штаммами которые образуют и не образуют пенициллиназу) рекомендуется назначать разовую дозу 250 мг внутримышечно.

*Профилактика инфекций в хирургии.*

Для профилактики послеоперационных инфекций при контаминированных или потенциально контаминированных хирургических вмешательствах рекомендуется – в зависимости от степени опасности заражения – вводить разовую дозу 1-2 г цефтриаксона за 30-90 минут до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное введение цефтриаксона и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

*Нарушение функции почек и печени.*

У больных с нарушениями функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. Только в случае почечной недостаточности в передтерминальной стадии (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза не должна превышать 2 г.

Больным, находящимся на *диализе*, нет необходимости в дополнительном введении лекарственного средства после диализа. Следует однако контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови, поскольку у этих больных может снижаться скорость выведения. Суточная доза лекарственного средства у больных, находящихся на диализе, не должна превышать 2 г.

У больных с *нарушениями функций печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной.

При *одновременном тяжелом нарушении функции почек и печени* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и проводить коррекцию дозы лекарственного средства в случае необходимости, поскольку уровень выведения у таких пациентов может снижаться.

*Приготовление растворов.*

Восстановленные растворы следует использовать сразу после приготовления.

*Внутримышечная инъекция.*

Для инъекции 0,5 г растворяют в 2 мл воды для инъекций, а 1 г растворяют в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина; инъекцию делать в центр большой мышцы. Следует вводить не более 1 г в один участок.

Если лидокаин применять в качестве растворителя, полученный раствор никогда не следует вводить внутривенно (см. раздел «Противопоказания»). Для детальной информации необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лидокаина.

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

#### *Внутривенная инъекция.*

Для внутривенной инъекции следует растворить 0,5 г цефтриаксона в 5 мл воды для инъекций, а 1 г цефтриаксона в 10 мл воды для инъекций; вводить внутривенно медленно (2-4 минуты).

#### *Внутривенная инфузия.*

Внутривенное вливание должно длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора для вливания растворить 2 г лекарственного средства в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, свободных от ионов кальция: 0,9 % хлорид натрия, 0,45 % хлорид натрия + 2,5 % глюкоза, 5 % глюкоза, 10 % глюкоза, 6 % декстран в растворе глюкозы 5 %, 6-10 % гидроксипропилированный крахмал, вода для инъекций. Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при введении.

Однако 2 г цефтриаксона и 1 г орнидазола физически и химически совместимы в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида или раствора глюкозы.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для растворения цефтриаксона во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения в связи с вероятностью образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона. Возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона также может происходить при смешивании цефтриаксона с растворами, содержащими кальций в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Лекарственное средство нельзя одновременно вводить с растворами, содержащими кальций, в том числе с длительными инфузиями, содержащими кальций, например, парентеральное питание. Однако, за исключением новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионную систему тщательно промыть между инфузиями совместимым раствором (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Дети.*

Лекарственное средство можно применять детям согласно дозировкам, указанным в разделе «Способ применения и дозы».

#### **Передозировка.**

*Симптомы:* возможно тошнота, рвота, диарея, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, острая гемолитическая анемия, кожные, желудочно-кишечные реакции и реакции печени, одышка, почечная недостаточность, стоматит, анорексия, временная потеря слуха, потеря ориентации в пространстве.

*Лечение:* проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

#### **Побочные реакции.**

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* вертиго.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* возможные проявления гиперчувствительности со стороны органов дыхания, в том числе нарушения дыхания, отеки дыхательных путей, бронхоспазм.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* стоматит, глоссит, неоформленный кал или диарея, тошнота, рвота, панкреатит (возможно, вызванный обструкцией желчных протоков).

Такие побочные реакции, как правило, легкие и часто исчезают в течение или после прекращения лечения. Случаи псевдомембранозного колита и диареи после применения цефтриаксона в основном вызваны *Clostridium difficile*.

Большинство из этих больных имели факторы риска застоя в желчевыводящих путях, например, хирургическое лечение в анамнезе, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание.

При этом нельзя исключать роль преципитатов, образовавшихся под действием цефтриаксона в желчевыводящих путях, в развитии панкреатита.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* увеличение количества ферментов печени в сыворотке крови (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза), ядерная желтуха. Наблюдалась преципитация цефтриаксона кальциевой соли в желчном пузыре (чаще всего у пациентов, получавших лечение дозами, превышающими рекомендованную стандартную дозу), обратный холелитиаз у детей. У детей в проспективных исследованиях при внутривенном применении лекарственного средства наблюдалась разная частота образования преципитата, в некоторых исследованиях – более 30 %. Частота образования преципитата меньше при проведении медленной инфузии (20-30 минут). Этот эффект, как правило, асимптоматический, но в редких случаях преципитация сопровождается такими клиническими симптомами как боль, тошнота и рвота. В этих случаях рекомендовано симптоматическое лечение. Преципитация, как правило, является обратимой после отмены цефтриаксона.

*Со стороны мочевыделительной системы:* олигурия, глюкозурия, гематурия. Преципитат в почках, преимущественно у детей в возрасте от 3 лет, которых лечили высокими суточными дозами (80 мг/кг/сут и более) или общими дозами, превышающими 10 г, а также с другими факторами риска, такими как дегидратация или иммобилизация. Образование преципитата в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, является обратимым после прекращения применения цефтриаксона. В связи с этим сообщалось об анурии и нарушении функции почек.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, судороги. Есть сообщения о случаях возникновения судорог при применении препарата детям раннего возраста.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (включая гемолитическую анемию), пролонгация протромбинового времени, нарушение коагуляции, агранулоцитоз. Во время длительного лечения следует регулярно контролировать картину крови.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* аллергические кожные реакции, такие как гиперемия, сыпь, в т.ч. макулопапулезные, крапивница, аллергический дерматит, зуд, отек. Мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзематозный пустулез.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* озноб, пирексия, повышенное потоотделение; может развиваться гиперемия, сыпь, отек, зуд, флебит и боль в месте инъекции после внутривенного введения, что можно минимизировать медленной инъекцией в течение по крайней мере 2-4 минут. Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

*Инфекции:* микоз половых путей, возможна суперинфекция различной локализации, вызванная дрожжами, грибами или другими резистентными микроорганизмами.

*Лабораторные показатели:* повышение уровня креатинина в крови, ложно-положительный тест Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может вызывать ложно-положительный результат пробы на галактоземию. Ложно-положительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче, поэтому во время лечения Цефтриаксоном-Дарница глюкозурию, в случае необходимости, следует определять только ферментным методом.

*Взаимодействие с кальцием:* редкие случаи тяжелых нежелательных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированные у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте <28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и лекарственные средства кальция. При аутопсии в легких и почках были обнаружены преципитаты кальциевой соли

цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием их малого объема крови и более продолжительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов в почках, преимущественно у детей в возрасте от 3 лет, получавших большие суточные дозы лекарственного средства (например  $\geq 80$  мг/кг/сут) или общие дозы более 10 граммов, а также имевших дополнительные факторы риска (например, ограниченное потребление жидкости или постельный режим). Риск образования преципитатов возрастает у пациентов, лишенных подвижности или у больных в состоянии обезвоживания. Преципитаты могут сопровождаться симптомами или быть бессимптомными, могут приводить к почечной недостаточности и анурии, и исчезают после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре, преимущественно у пациентов, которым лекарственное средство вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований, частота образования преципитатов при внутривенном введении лекарственного средства была разной – в некоторых исследованиях более 30 %. При медленном введении лекарственного средства (в течение 20-30 минут) частота образования преципитатов, очевидно, ниже. Образование преципитатов обычно не сопровождается симптомами, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы как боль, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После прекращения применения цефтриаксона преципитаты обычно исчезают (см. раздел «Особенности применения»).

#### Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

**Срок годности.** 3 года.

#### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Несовместимость.**

Цефтриаксон-Дарница нельзя смешивать с кальцийсодержащими растворами, такими как раствор Рингера или раствор Гартмана. Не следует также применять кальцийсодержащие растворы на протяжении 48 часов после последнего введения препарата.

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

Не следует смешивать с другими растворителями, кроме перечисленных в разделе «Способ применения и дозы».

#### **Упаковка.**

По 0,5 г или 1 г порошка во флаконе; по 1, 5 или 40 флаконов в упаковке. По 1 флакону по 0,5 г порошка и 1 ампуле растворителя (Вода для инъекций-Дарница в ампуле по 5 мл) в упаковке. По 1 флакону по 1 г порошка и 1 ампуле растворителя (Вода для инъекций-Дарница в ампуле по 10 мл) в упаковке.

**Категория отпуска.** По рецепту.



**Производитель.** ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**  
Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.