

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФТРИАКСОН-БХФЗ
(CEFTRIAXONEBCPP)

Склад:

діюча речовина: цефтріаксон;

1 флакон містить цефтріаксону (у вигляді цефтріаксону натрієвої солі стерильної) 500 мг або 1000 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок майже білого або жовтуватого кольору, злегка гігроскопічний

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Цефтріаксон Код АТХ J01D D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтріаксон – напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамів, цефалоспорин III покоління; чинить бактерицидну дію, механізм якої пов'язаний з пригніченням активності ферменту транспептидази, порушенням біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки мікроорганізмів; має широкий спектр дії. Активний відносно грампозитивних аеробів: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичних стрептококів групи А (*S.pyogenes*), стрептококів групи В (*S.agalactiae*), групи *Viridans*, стрептококів неентерококової групи D; грамнегативних аеробів: *E.coli*, *H.influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (включаючи *K.pneumoniae*), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* (у т.ч. *S.typhi*), *Serratia spp.* (включаючи *S.marcescens*), *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* (у т.ч. *Y.enterocolitica*), *Treponema pallidum*; анаеробів: *Bacteroides spp.* (включаючи деякі штами *B.fragilis*), *Clostridium spp.* (однак більшість штамів *C.difficile* мають резистентність), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* (крім *F.mortiferum* і *F.varium*). Препарат активний відносно мікроорганізмів, стійких до пеніцилінів, цефалоспоринів перших поколінь, аміноглікозидів.

До дії препарату стійкі: стафілококи, резистентні до метициліну; більшість штамів ентерококів (у тому числі *S.faecalis*) і стрептококи групи D; багато штамів бета-лактамазопродукуючих *Bacteroides spp.* (*B.fragilis*).

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового введення біодоступність цефтріаксону становить 100 %, його максимальна концентрація в плазмі крові визначається через 2-3 години. Після внутрішньовенного введення препарат швидко проникає в тканинну рідину, де протягом 24 годин підтримуються бактерицидні концентрації по відношенню до чутливих мікроорганізмів. Цефтріаксон оборотно зв'язується з альбумінами плазми крові і це зв'язування обернено пропорційне до концентрації: наприклад, при концентрації препарату в сироватці крові менше 100 мг/л зв'язування цефтріаксону з білками становить 95 %, а при концентрації 300 мг/л – тільки 85 %. Завдяки більш низькому вмісту альбумінів в інтерстиціальній рідині концентрація цефтріаксону в ній вища, ніж у сироватці крові.

Цефтріаксон добре проникає в органи і рідини організму (перитонеальну, плевральну, спинномозкову, синовіальну), у кісткову тканину, проникає крізь плаценту, у невеликій кількості (3-4 %) проникає в грудне молоко. При менінгіті у дітей, у тому числі новонароджених, препарат проникає в запалені мозкові оболонки, при цьому концентрація його в цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові.

Препарат виділяється у незміненому вигляді на 50-60 % нирками і 40-50 % – з жовчю. При нирковій недостатності фармакокінетика препарату майже не змінюється, відзначається тільки незначне збільшення періоду напіввиведення. При порушенні функції нирок збільшується виділення з жовчю, а якщо наявна

патологія печінки, то збільшується виділення цефтріаксону нирками. Період напіввиведення у здорових дорослих становить близько 8 годин, у новонароджених віком до 8 днів та у людей віком від 75 років збільшується в 2-3 рази.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

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

При призначенні цефтріаксону слід дотримуватися офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до цефтріаксону, до будь-якого антибіотика цефалоспоринового ряду, до лідокаїну (внутрішньом'язове введення).
- Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів, карбапенемів).
- Недоношені новонароджені віком до 41 тижня з урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + календарний вік)*.
- Доношені новонароджені (віком до 28 днів життя):
 - з гіпербілірубінемією, жовтяницею, з гіпоальбумінемією, ацидозом (при цих станах зв'язування білірубину з білками крові знижується)*;
 - при потребі (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або кальцієвмісних розчинів через ризик утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію в легенях та нирках (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Преципітати цефтріаксону-кальцію також можуть утворюватися при змішуванні цефтріаксону із кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтріаксон не можна вводити одночасно із внутрішньовенними кальцієвмісними розчинами, в т.ч. із кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак, за

винятком новонароджених, цефтріаксон і кальцієвімісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити інфузійну систему сумісною рідиною. У дослідженнях *in vitro* із використанням плазми крові дорослих та плазми пуповинної крові новонароджених було показано, що у новонароджених існує підвищений ризик утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Немає повідомлень про взаємодію між цефтріаксоном пероральними кальцієвімісними препаратами, про взаємодію між цефтріаксоном при внутрішньому 'язовому застосуванні та кальцієвімісними препаратами, які застосовують внутрішньовенно чи перорально.

Нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти, антагоністи вітаміну К (такі як варфарин).

Підвищення ризику кровотеч. Посилення ефекту антагоністів вітаміну К. Рекомендується частий контроль міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) і відповідне коригування доз антагоністів вітаміну К під час та після застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

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

Інші бета-лактамі антибіотики. Можливий розвиток перехресних алергічних реакцій.

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

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

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

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

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

Речовини, що використовуються при лабораторних аналізах. Можливий хибно позитивний результат реакції на глюкозу в сечі при застосуванні розчину Бенедикта або Фелінга.

Цефтріаксон несумісний і його не можна змішувати в одній ємності або одночасно вводити з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аміноглікозидами.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів та бета-лактамічних антибіотиків, повідомлялося про випадки тяжких гострих реакцій гіперчутливості, іноді з летальним наслідком, навіть якщо у докладному анамнезі не було відповідних вказівок. При розвитку таких реакцій застосування препарату слід негайно припинити та ввести адреналін (епінефрин), глюкокортикоїди, вжити інших належних невідкладних заходів.

Перед початком лікування пацієнта слід розпитати про наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до цефтріаксону, інших цефалоспоринів, інших бета-лактамічних антибіотиків. Існує можливість перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами і цефалоспоринами. З обережністю слід застосовувати цефтріаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших бета-лактамічних препаратів.

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

Взаємодія з кальцієвімісними препаратами.

Описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у легенях та нирках із летальним

наслідком у недоношених та доношених немовлят віком до 1 місяця. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтріаксон і кальцій вводили в різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно з наявними науковими даними не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтріаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні препарати. У дослідженнях *in vitro* було показано, що новонароджені мають підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону порівняно з пацієнтами інших вікових груп. Пацієнтам будь-якого віку цефтріаксон не слід змішувати або одночасно вводити разом з будь-якими кальцієвмісними внутрішньовенними розчинами, навіть при використанні різних інфузійних систем або при введенні препаратів у різні інфузійні ділянки.

Однак, пацієнтам віком від 28 днів цефтріаксон та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни /ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітатів. Пацієнтам, які потребують безперервних інфузій кальцієвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), лікар може призначити альтернативне антибактеріальне лікування, не пов'язане з подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтріаксону пацієнтам, які потребують ППХ, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтріаксон можна вводити одночасно, але через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Крім того, введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтріаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

Діти.

Безпека та ефективність цефтріаксону у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». Цефтріаксон, як і деякі інші цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку з сироватковим альбуміном.

Цефтріаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим з ризиком розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

Імуноопосередкована гемолітична анемія.

Повідомлялося про випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії у пацієнтів, які отримували цефалоспорини, включаючи цефтріаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії (в т.ч. з летальним наслідком) були зареєстровані впродовж лікування цефтріаксоном як у дорослих, так і у дітей. У разі розвитку анемії під час лікування препаратом слід розглянути можливість даного діагнозу та відмінити антибіотик до визначення етіології анемії.

Тривале лікування.

Впродовж тривалого лікування препаратом рекомендується регулярно контролювати розгорнутий аналіз крові.

Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

Про випадки антибіотико-асоційованого коліту/псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи цефтріаксон. Тяжкість проявів може коливатися від легкої до загрожуючої життю, тому важливо розглядати можливість даного діагнозу в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтріаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути необхідність припинення терапії цефтріаксоном та застосування специфічної терапії проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можливий розвиток суперінфекції, спричиненої нечутливими до препарату мікроорганізмами.

Тяжка ниркова та печінкова недостатність.

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

Вплив на результати серологічних досліджень.

При застосуванні цефтріаксону тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтріаксон може спричиняти хибнопозитивні результати при проведенні проби на галактоземію, при визначенні глюкози у сечі неферментативними методами. Тому впродовж лікування цефтріаксоном рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментативних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Напрії.

Кожен грам препарату містить 3,6 ммоль (83,03 мг) натрію, що необхідно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Антибактеріальний спектр.

Цефтріаксон 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 цефтріаксону, слід розглянути необхідність застосування додаткових антибіотиків.

Застосування лідокаїну.

Якщо в якості розчинника застосовують розчин лідокаїну, цефтріаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену в 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 цефтріаксону. Тіні, що були помилково прийняті за жовчні камені, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура і виявлялися частіше при застосуванні цефтріаксону у дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтріаксоном. Зрідка утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону супроводжувалося симптоматикою. Ризик утворення преципітатів зростає при тривалості лікування, що перевищує 14 днів, при нирковій недостатності, зневодненні або парентеральному харчуванні. За наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування. Лікар має розглянути питання про припинення застосування препарату, зважаючи на результати оцінки співвідношення користь/ризик конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Жовчний стаз.

При застосуванні цефтріаксону були зареєстровані випадки панкреатиту, можливо, спричинені обструкцією жовчних шляхів. Більшість пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та біліарного сладжу, наприклад, попередня значна терапія, тяжка хвороба, повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що тригером або кофактором цього ускладнення може бути утворення в жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування цефтріаксону.

Нирковокам'яна хвороба.

Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтріаксону (див. розділ «Побічні реакції»). За наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування препарату пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, зважаючи на результати оцінки співвідношення користь/ризик конкретного випадку.

Утилізація лікарського засобу.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або домашні відходи. Будь-який невикористаний лікарський засіб після закінчення лікування або терміну придатності слід повернути в оригінальній упаковці постачальнику (лікарю або фармацевту) для правильної утилізації.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування його вагітним жінкам. Під час вагітності, зокрема у I триместрі, цефтріаксон можна застосовувати, тільки якщо користь перевищує ризик.

Годування груддю.

Цефтріаксон проникає у грудне молоко в низьких концентраціях, але при застосуванні препарату 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. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від

застосування цефтріаксону з врахуванням 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 проводилися. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, цефтріаксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії необхідно виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика та до лідокаїну (у разі внутрішньом'язового способу введення), зробивши шкірну пробу.

Добова доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 1-2 г препарату 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтріаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г. При дозах, що перевищують 2 г/добу, можливе введення препарату 2 рази на добу (кожні 12 годин).

Діти

□ *Новонароджені* (віком до 14 днів) *inedonoшені діти* (від 41 тижня скоригованого віку): 20-50 мг/кг маси тіла вводити 1 раз на добу впродовж щонайменше 60 хвилин для попередження витіснення білірубіну зі зв'язку з альбумінами крові та зменшення ризику білірубінової енцефалопатії. Зважаючи на недорозвиненість ферментної системи, добова доза не повинна перевищувати 50 мг/кг маси тіла. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Цефтріаксон протипоказаний для застосування новонародженим (віком ≤ 28 днів) у випадках, якщо існує необхідність (або очікувана необхідність) лікування внутрішньовенними кальцієвмісними розчинами, у т.ч. при постійних внутрішньовенних кальцієвмісних інфузіях, як, наприклад, парентеральне харчування, через ризик виникнення преципітатів цефтріаксону-кальцію (див. розділ «Протипоказання»).

□ *Діти віком від 15 днів до 12 років*: 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Доз понад 80 мг/кг маси тіла слід уникати (за винятком випадків менінгіту) через підвищення ризику розвитку жовчних преципітатів.

□ *Дітям з масою тіла більше 50 кг* призначати дози, як для дорослих.

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг маси тіла або вищі слід вводити шляхом краплинної інфузії, повільно, впродовж принаймні 30 хвилин.

Пацієнти літнього віку: дози відповідають дозам для дорослих; корекція доз не потрібна за умови задовільної функції печінки та нирок.

Тривалість лікування цефтріаксоном залежить від перебігу захворювання. Застосування препарату слід продовжувати (як і будь-яку антибіотикотерапію) впродовж 48-72 годин після зникнення симптомів захворювання і підтвердження ефекту лікування результатами бактеріологічного аналізу.

Комбінована терапія. Існують дані щодо синергізму при одночасному застосуванні цефтріаксону та аміноглікозидів відносно багатьох грамнегативних мікроорганізмів. 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 цефтріаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо у рекомендованих дозах.

Дозування в особливих випадках.

При *бактеріальному менінгіті* у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинати з дози 100 мг/кг маси тіла (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Після ідентифікації збудника та визначення його чутливості дозу можна відповідно зменшити. Для новонароджених віком до 2 тижнів не слід перевищувати дозу 50 мг/кг/добу.

Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

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

та дітям – 50 мг/кг (найвища добова доза – 2 г) 1 раз на добу впродовж 14 днів.

Гонорея (спричинена штамми, що утворюють і неутворюють 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 вводити одноразово за 30-90 хвилин до початку операції 12 г цефтріаксону залежно від ступеня небезпеки зараження. При операціях на товстій і прямій кишці рекомендується вводити одночасно (але роздільно) препарат одного з 5-нітроїмідазолів (наприклад, орнідазол).

Пацієнтам із порушенням функції нирок при нормальній функції печінки немає необхідності зменшувати дозу препарату. Лише у разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не повинна перевищувати 2 г.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі, не потребують додаткового введення препарату після діалізу. Слід контролювати концентрацію цефтріаксону у сироватці крові для можливої корекції дози, оскільки у цих пацієнтів може знижуватися швидкість його виведення.

Добова доза цефтріаксону для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, не має перевищувати 2 г.

Пацієнтам із порушенням функції печінки при нормальній функції нирок немає необхідності зменшувати дозу.

При одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід регулярно визначати концентрацію цефтріаксону у плазмі крові та при необхідності проводити корекцію дози препарату, оскільки швидкість виведення цефтріаксону може знижуватися.

Приготування розчинів.

Розчини готують безпосередньо перед застосуванням. Після додавання розчинника потрібно візуально оцінити повноту розчинення. Залежно від концентрації і тривалості зберігання колір розчинів може варіювати від блідо-жовтого до жовтого. Ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

Цефтріаксон застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Внутрішньом'язове введення слід розглядати, якщо внутрішньовенний шлях введення неможливий або є менш придатним для пацієнта. Дози ≥ 2 г слід вводити внутрішньовенно.

Внутрішньом'язова ін'єкція.

Для внутрішньом'язової ін'єкції вміст флакона 30,5 г цефтріаксону слід розчинити у 2 мл 1 % розчину лідокаїну, вміст флакона 3 г – в 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну (після попередньо проведеної проби на чутливість до лідокаїну).

Розчин слід вводити глибоко у середину відносно великої м'язової маси, не більше 4 г в одну ділянку.

Розчин, що містить лідокаїн, не можна вводити внутрішньовенно! (див. розділ «Протипоказання»). Для детальної інформації необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.

Внутрішньовенне введення.

Для внутрішньовенних ін'єкцій вміст флакона 30,5 г слід розчинити у 5 мл води для ін'єкцій, вміст флакона з 1 г – у 10 мл води для ін'єкцій. Вводити повільно впродовж 2-4 хвилин.

Внутрішньовенна інфузія повинна тривати не менше 30 хвилин. Для приготування розчину 2 г цефтріаксону слід розчинити у 40 мл одного з наступних інфузійних розчинів, що не містять іонів кальцію:

- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 5 % розчин глюкози;
- 0,45 % розчин натрію хлориду + 2,5 % розчин глюкози;
- 10 % розчин глюкози;
- 6 % розчин декстрану в 5 % розчині глюкози;
- стерильна вода для ін'єкцій.

Зважаючи на можливу несумісність, розчини, що містять цефтріаксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні.

Однак 2 г цефтріаксону та 1 г орнідазолу фізично та хімічно сумісні у 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або розчину глюкози.

Не можна використовувати розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, для відновлення цефтріаксону у флаконах або для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки можливе утворення преципітатів цефтріаксону-кальцію.

Виникнення преципітатів цефтріаксону-кальцію також можливе при змішуванні цефтріаксону з кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Таким чином, цефтріаксон не можна вводити внутрішньовенно одночасно з кальцієвмісними розчинами, у т.ч. з кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій такими як розчини для парентерального харчування, через Y-подібну систему. Однак, за винятком новонароджених, цефтріаксону кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність продовж 8 годин при температурі 25 °C та впродовж 24 годин при температурі 2-8 °C.

Діти.

Препарат застосовувати дітям згідно з дозуваннями, вказаними у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Симптоми: можливі нудота, блювання, діарея, посилення проявів побічних реакцій.

Лікування: проводити симптоматичну і підтримуючу терапію. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні (не зменшують надмірних концентрацій препарату в плазмі крові). Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Травний тракт: рідкі випорожнення/діарея, дисбіоз, диспепсія, нудота, блювання, стоматит, глосит, дисгевзія, біль у животі, зниження апетиту (зазвичай помірно виражені, минають протягом/після припинення лікування); панкреатит (можливо, через обструкцію жовчовивідних шляхів).

Гепатобіліарна система: преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі*; підвищення білірубіну, активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази в плазмі крові, дисфункція печінки, гепатит та/або холестатична жовтяниця, ядерна жовтяниця.

Система кровотворення: еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, включаючи гемолітичну анемію, подовження протромбінового часу, епістаксис, коагулопатії, агранулоцитоз (зазвичай після 10 днів лікування та сумарної дози цефтріаксону ≥ 20 г).

Нервова система: головний біль, запаморочення, можливі судомні напади.

Органи слуху і рівноваги: вертиго.

Сечовидільна система: підвищення рівня креатиніну в крові, циліндрурія, глюкозурія, гематурія, олігурія, утворення преципітатів цефтріаксону у нирках (зазвичай оборотне)*, анурія, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз.

Шкіра та підшкірна клітковина: підвищене потовиділення, припливи, алергічні шкірні реакції (в т.ч. кропив'янка, дерматити, макулопапульозний висип або екзантема), свербіж, набряки шкіри та суглобів, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Імунна система: реакції гіперчутливості анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції медикаментозна гарячка, озноб, сироваткова хвороба.

Дихальні розлади: бронхоспазм, алергічні пневмоніти.

Інфекції та інвазії: можливі мікози статевих органів, розвиток суперінфекції, псевдомембранозний коліт.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: флебіт/тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні, біль та/або інфільтрат у місці введення.

Лабораторні аналізи: гіперазотемія, можуть відзначатися хибнопозитивні результати реакції Кумбса, проби на галактоземію, при визначенні глюкози в сечі неферментативними методами.

Інфекції та інвазії.

Випадки діареї після застосування цефтріаксону можуть бути пов'язані з надмірним ростом *Clostridium difficile*.

Тактика лікування має включати введення адекватної кількості рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

* Преципітати кальцієвої солі цефтріаксону.

Рідкісні випадки тяжких побічних реакцій, іноді із летальним наслідком, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтріаксон та препарати кальцію. При аутопсії в легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтріаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком малого об'єму крові у них та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтріаксону (див. розділи «Протипоказання» «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки *утворення преципітатів у нирках*, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (≥ 80 мг/кг/добу), або при кумулятивній дозі понад 10 г та мали додаткові фактори ризику (обмежене вживання рідини, дегідратація, обмеження рухливості, постільний режим). Утворення преципітатів може супроводжуватися симптомами або бути асимптомним, може призводити до ниркової недостатності та анурії. Зникають після припинення застосування цефтріаксону (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення *преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону у жовчному міхурі*, переважно у пацієнтів, яким препарат вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень цефтріаксону, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні була різною – у деяких дослідженнях понад 30 %. При повільному введенні препарату (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 цефтріаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення.

Фармацевтично несумісний з іншими антимікробними засобами. Не допускається змішувати розчин препарату в одній ємності з іншими антибіотиками з розчинами, які містять кальцій (такими як розчини Г артмана та Рінгера).

Несумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, лабеталолом аміноглікозидами, іншими антибіотиками.

Упаковка. По 1 флакону з порошком; по 1 флакону в пачці; по 5 флаконів у касеті, 1 касета в пеналі; по 1 флакону з порошком у комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) по 5 мл (для дозування 500 мг та 1000 мг) або 10 мл (для дозування 1000 мг) в ампулі в касеті, 1 касета в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ЦЕФТРИАКСОН-БХФЗ (CEFTRIAXONEBCPP)

Состав:

действующее вещество: цефтриаксон;

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

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: кристаллический порошок почти белого или желтоватого цвета, слегка гигроскопичный.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Другие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01D D04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цефтриаксон – полусинтетический антибиотик группы бета-лактамов, цефалоспорин III поколения; оказывает бактерицидное действие, механизм которого связан с угнетением активности фермента транспептидазы, нарушением биосинтеза пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов; обладает широким спектром действия.

Активен в отношении грамположительных аэробов: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитических стрептококков группы А (*S.pyogenes*), стрептококков группы В (*S.agalacticae*), группы *Viridans*, стрептококков неэнтерококковой группы D; грамотрицательных аэробов: *E.coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (включая *K.pneumoniae*), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* (в т.ч. *S.typhi*), *Serratia spp.* (включая *S.marcescens*), *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* (в т.ч. *Y.enterocolitica*), *Treponema pallidum*; анаэробов: *Bacteroides spp.* (включая некоторые штаммы *B.fragilis*), *Clostridium spp.* (однако большинство штаммов *C.difficile* обладают резистентностью), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* (за исключением *F.mortiferum* и *F.varium*). Препарат активный в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином первых поколений, аминогликозидам.

К действию препарата устойчивы: стафилококки, резистентные к метициллину; большинство штаммов энтерококков (в том числе *S.faecalis*) и стрептококки группы D; много штаммов бета-лактамазопродуцирующих *Bacteroides spp.* (*B.fragilis*).

Фармакокинетика.

После внутримышечного введения биодоступность цефтриаксона составляет 100 %, его максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 2-3 часа. После внутривенного введения препарат быстро проникает в тканевую жидкость, где на протяжении 24 часов поддерживаются бактерицидные концентрации по отношению к чувствительным микроорганизмам. Цефтриаксон обратимо связывается с альбуминами плазмы крови и это связывание обратно пропорционально концентрации: например, при концентрации препарата в сыворотке крови менее 100 мг/л связывание цефтриаксона с белками составляет 95 %, а при концентрации 300 мг/л – только 85 %. Благодаря более низкому содержанию

альбуминов в интерстициальной жидкости концентрация цефтриаксона в ней выше, чем в сыворотке крови.

Цефтриаксон хорошо проникает в органы и жидкости организма (перитонеальную, плевральную, спинномозговую, синовиальную), в костную ткань, проникает через плаценту, в небольшом количестве (3-4 %) проникает в грудное молоко.

При менингите у детей, в том числе новорожденных, препарат проникает в воспаленные мозговые оболочки, при этом концентрация его в цереброспинальной жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови.

Препарат выделяется в неизменном виде на 50-60 % почками и 40-50 % – с желчью. При почечной недостаточности фармакокинетика препарата почти не изменяется, отмечается только незначительное увеличение периода полувыведения. При нарушении функции почек увеличивается выделение с желчью, а если имеется патология печени, то увеличивается выделение цефтриаксона почками. Период полувыведения у здоровых взрослых составляет около 8 часов, у новорожденных до 8 дней и у людей старше 75 лет увеличивается в 2-3 раза.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами :

- 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 (II и III стадии);
- 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 цефтриаксона следует придерживаться официальных рекомендаций по антибиотикотерапии и рекомендаций по профилактике антибиотикорезистентности.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к цефтриаксону, к любому антибиотику цефалоспоринового ряда, к лидокаину (внутримышечное введение).
- Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (пенициллинам, монобактамам, карбапенемам).
- Недоношенные новорожденные до 41 недели с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + календарный возраст)*.
- Доношенные новорожденные (до 28 дней жизни):
 - с гипербилирубинемией, желтухой, с гипоальбуминемией, ацидозом (при этих состояниях связывание билирубина с белками крови снижается)*;
 - при потребности (или ожидается, что будут требовать) внутривенного введения препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов из-за риска образования преципитатов цефтриаксона-кальция в легких и почках (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

* 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.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Препараты кальция. Из-за риска возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона не следует применять кальцийсодержащие растворы, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для восстановления препарата во флаконах или для дальнейшего разведения восстановленного раствора для внутривенного введения.

Преципитаты цефтриаксона-кальция также могут образовываться при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе. Цефтриаксон нельзя вводить одновременно с внутривенными кальцийсодержащими растворами, в т.ч. с кальцийсодержащими растворами для длительных инфузий, такими как растворы для парентерального питания, с помощью Y-образной системы. Однако, за исключением новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один после одного, если между инфузиями тщательно промыть инфузионную систему совместимой жидкостью. В исследованиях *in vitro* с использованием плазмы крови взрослых и плазмы пуповинной крови новорожденных было показано, что у новорожденных существует повышенный риск образования преципитатов цефтриаксона-кальция (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Нет сообщений о взаимодействии между цефтриаксоном и *пероральными* кальцийсодержащими препаратами, о взаимодействии между цефтриаксоном *при внутримышечном применении* и кальцийсодержащими препаратами, применяемыми внутривенно или перорально.

Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, антагонисты витамина К (такие как варфарин). Повышение риска кровотечений. Усиление эффекта *антагонистов витамина К*. Рекомендуется частый контроль международного нормализованного соотношения (INR) и соответствующая коррекция доз *антагонистов витамина К* во время и после применения цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»).

Аминогликозиды. Существуют противоречивые данные относительно потенциального усиления токсического воздействия аминогликозидов на почки при их применении с цефалоспоридами. В таких случаях в клинической практике следует тщательно мониторировать уровень аминогликозидов и функцию почек.

При необходимости комбинированного лечения следует вводить их отдельно в разные места и не смешивать в одном шприце или в одном растворе для инфузии из-за физико-химической несовместимости.

Бактериостатические антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклины). Возможно снижение бактерицидного эффекта цефтриаксона.

В исследовании *in vitro* при применении хлорамфеникола в комбинации с цефтриаксоном наблюдались антагонистические эффекты. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Другие бета-лактамы антибиотики. Возможно развитие перекрестных аллергических реакций.

Петлевые диуретики. При одновременном применении высоких доз цефтриаксона и сильнодействующих диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось.

Пробенецид. Не влияет на тубулярную секрецию цефтриаксона (в отличие от других цефалоспоринов).

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

Этанол. Не наблюдалось эффектов, похожих на действие дисульфирама. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольную группу, которая могла бы вызвать непереносимость *этанола* или кровотечение, что свойственно некоторым другим цефалоспоридам.

Подобно другим антибиотикам, цефтриаксон может снижать терапевтический эффект *вакцины против тифа*, однако такой эффект распространяется только на *ослабленный штамм Ty21*.

Вещества, используемые при лабораторных анализах. Возможен ложноположительный результат реакции на глюкозу в моче при применении раствора Бенедикта или Фелинга.

Цефтриаксон несовместим и его нельзя смешивать в одной емкости или одновременно вводить с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами.

Особенности применения.

Реакции гиперчувствительности.

Как и при применении других цефалоспоринов и бета-лактамовых антибиотиков, сообщалось о случаях тяжелых острых реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом, даже если в подробном анамнезе не было соответствующих указаний. При развитии таких реакций применение препарата следует немедленно прекратить и ввести адреналин (эпинефрин), глюкокортикоиды, принять другие надлежащие неотложные меры.

Перед началом лечения пациента следует расспросить о наличии в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, другим бета-лактамовым антибиотикам. Существует возможность перекрестных аллергических реакций между пенициллинами и цефалоспорином. С осторожностью следует применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой гиперчувствительности к другим бета-лактамовым препаратам.

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

Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами.

Описаны случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках с летальным исходом у недоношенных и доношенных младенцев до 1 месяца. По меньшей мере одному из этих пациентов цефтриаксон и кальций вводили в разное время и через разные внутривенные инфузионные системы. Согласно имеющимся научным данным не зарегистрировано подтвержденных случаев образования внутрисосудистых преципитатов, кроме как у новорожденных, которым вводили цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или какие-либо другие кальцийсодержащие препараты. В исследованиях *in vitro* было показано, что новорожденные имеют повышенный риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона по сравнению с пациентами других возрастных групп. Пациентам любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или одновременно вводить вместе с какими-либо кальцийсодержащим внутривенными растворами, даже при использовании различных инфузионных систем или при введении препаратов в различные инфузионные участки.

Однако, пациентам старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один после одного, при условии введения препаратов через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены/тщательного промывания инфузионной системы между введением этих средств физиологическим солевым раствором, чтобы предотвратить образование преципитатов. Пациентам, нуждающимся в непрерывных инфузиях кальцийсодержащих растворов для полного парентерального питания (ППП), врач может назначить альтернативное антибактериальное лечение, не связанное с подобным риском образования преципитатов. Если применение цефтриаксона пациентам, которые нуждаются в ППП, признано необходимым, растворы для ППП и цефтриаксон можно вводить одновременно, но через разные инфузионные системы и в разные участки тела. Кроме того, введение растворов для ППП можно приостановить на время инфузии цефтриаксона и промыть инфузионные системы между введением растворов (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции» и «Несовместимость»).

Дети.

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей были установлены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Цефтриаксон противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным с риском развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия.

Сообщалось о случаях иммуноопосредованной гемолитической анемии у пациентов, получавших цефалоспорины, включая цефтриаксон (см. раздел «Побочные реакции»). Тяжелые случаи гемолитической анемии (в том числе с летальным исходом) были зарегистрированы в течение лечения цефтриаксоном как у взрослых, так и у детей. В случае развития анемии во время лечения препаратом следует рассмотреть возможность данного диагноза и отменить антибиотик до определения этиологии анемии.

Длительное лечение.

В течение длительного лечения препаратом рекомендуется регулярно контролировать развернутый анализ крови.

Колит/чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов.

О случаях антибиотик-ассоциированного колита/псевдомембранозного колита сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая цефтриаксон. Тяжесть проявлений может колебаться от легкой до угрожающей жизни, поэтому важно рассматривать возможность данного диагноза у всех пациентов, у которых во время или после применения цефтриаксона возникла диарея (см. раздел «Побочные реакции»). Следует рассмотреть необходимость прекращения терапии цефтриаксоном и применения специфической терапии против *Clostridium difficile*. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует.

Как и при применении других антибактериальных средств, возможно развитие суперинфекции, вызванной нечувствительными к препарату микроорганизмами.

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

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

Влияние на результаты серологических исследований.

При применении цефтриаксона тест Кумбса может давать ложноположительные результаты. Также цефтриаксон может вызывать ложноположительные результаты при проведении пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче неферментативными методами. Поэтому в течение лечения цефтриаксоном уровни глюкозы в моче следует определять с помощью ферментативных методов анализа (см. раздел «Побочные реакции»).

Натрий.

Каждый грамм препарата содержит 3,6 ммоль (83,03 мг) натрия, что необходимо учитывать пациентам, придерживающимся диеты с контролируемым содержанием натрия.

Антибактериальный спектр.

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, следует рассмотреть необходимость применения дополнительных антибиотиков.

Применение лидокаина.

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

Желчекаменная болезнь.

В случае наличия на сонограмме теней следует учесть возможность образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона. Тени, которые были ошибочно приняты за желчные камни, наблюдались на сонограмме желчного пузыря и наблюдались чаще при применении цефтриаксона в дозе 1 г/сутки и выше. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата детям. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. Изредка образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона сопровождалось симптоматикой. Риск образования преципитатов возрастает при продолжительности лечения, превышающей 14 дней, при почечной недостаточности, обезвоживании или парентеральном питании. При наличии симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое

лечение. Врач должен рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата, учитывая результаты оценки соотношения польза/риск конкретного случая (см. раздел «Побочные реакции»).

Желчный стаз.

При применении цефтриаксона были зарегистрированы случаи панкреатита, возможно, вызванные обструкцией желчных путей. Большинство пациентов имели факторы риска развития холестаза и билиарного сладжа, например, предыдущая значительная терапия, тяжелая болезнь, полное парентеральное питание. Нельзя исключать, что триггером или кофактором этого осложнения может быть образование в желчных путях преципитатов в результате применения цефтриаксона.

Почечнокаменная болезнь.

Зарегистрированы случаи образования почечных камней, что исчезали после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Побочные реакции»). При наличии симптомов следует сделать ультразвуковое обследование. Решение о применении препарата пациентам с наличием в анамнезе почечных камней или гиперкальциурии принимает врач, учитывая результаты оценки соотношения польза/риск конкретного случая.

Утилизация лекарственного средства.

Поступление лекарственного средства во внешнюю среду следует свести к минимуму. Следует избегать попадания лекарственного средства в канализационную систему или домашние отходы. Любое неиспользованное лекарственное средство после окончания лечения или срока годности следует вернуть в оригинальной упаковке поставщику (врачу или фармацевту) для правильной утилизации.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Существуют ограниченные данные по применению его беременным женщинам. Во время беременности, в частности в I триместре, цефтриаксон можно применять, только если польза превышает риск.

Кормление грудью.

Цефтриаксон проникает в грудное молоко в низких концентрациях, но при применении препарата в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудных младенцев. Однако нельзя исключать риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек. Следует учитывать возможность сенсibilизации. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении /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 реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

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

Способ применения и дозы.

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

Суточная доза для взрослых и детей с 12 лет составляет 1-2 г препарата 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. При дозах, превышающих 2 г/сутки, возможно введение препарата 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

Дети

Новорожденные (до 14 дней) и недоношенные дети (от 41 недели скорректированного возраста): 20-50 мг/кг массы тела вводить 1 раз в сутки в течение не менее 60 минут для предупреждения вытеснения билирубина из связи с альбуминами крови и уменьшения потенциального риска билирубиновой энцефалопатии. Учитывая недоразвитие ферментной системы, суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела. При определении дозы препарата для доношенных и недоношенных детей различий

нет.

Цефтриаксон противопоказан для применения новорожденным (≤ 28 дней) в случаях, если существует необходимость (или ожидаемая необходимость) лечения внутривенными кальцийсодержащими растворами, в т.ч. при постоянных внутривенных кальцийсодержащих инфузиях, как, например, парентеральное питание, из-за риска возникновения преципитатов цефтриаксона-кальция (см. раздел «Противопоказания»).

□ *Дети с 15 дней до 12 лет:* 20-80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки. Доз выше 80мг/кг массы тела следует избегать (исключая случаи менингита) из-за повышения риска развития желчных преципитатов.

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

Внутривенные дозы 50 мг/кг массы тела или выше следует вводить путем капельной инфузии медленно, в течение минимум 30 минут.

Пациенты пожилого возраста: дозы соответствуют дозам для взрослых; коррекция доз не нужна при условии удовлетворительной функции печени и почек.

Продолжительность лечения цефтриаксоном зависит от течения заболевания. Применение препарата следует продолжать (как и любую антибиотикотерапию) в течение 48-72 часов после исчезновения симптомов заболевания и подтверждения эффекта лечения результатами бактериологического анализа.

Комбинированная терапия. Существуют данные относительно синергизма при одновременном применении цефтриаксона и аминогликозидов в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов. Несмотря на то, что повышенную эффективность таких комбинаций не всегда можно предугадать, 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.

При *бактериальном менингите* у грудных детей и детей от 15 дней до 12 лет лечение начинать с дозы 100 мг/кг массы тела (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Для новорожденных до 2 недель не следует превышать дозу 50 мг/кг/сутки.

Наилучшие результаты достигались при такой продолжительности лечения:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 дня	Боррелиоз Лайма: взрослым и
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 дней	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 дней	

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

Гонорея (вызванная образующими и необразующими пенициллиназу штаммами): рекомендуется назначать разовую дозу 250 мг внутримышечно.

Профилактика инфекций в хирургии.

Для профилактики послеоперационных инфекций при контаминированных или потенциально контаминированных хирургических вмешательствах рекомендовано вводить одноразово за 30-90 минут до начала операции 1-2 г цефтриаксона в зависимости от степени опасности заражения. При операциях на толстой и прямой кишке рекомендуется вводить одновременно (но отдельно) препарат одного из 5-нитроимидазолов (например, орнидазол).

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

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

Суточная доза цефтриаксона для пациентов, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 2 г.

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

При одновременной тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме крови и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата, поскольку скорость выведения цефтриаксона может снижаться.

Приготовление растворов

Растворы готовить непосредственно перед применением. После добавления растворителя нужно визуально оценить полноту растворения. В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до желтого. Это свойство активного вещества не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Цефтриаксон применять внутривенно или внутримышечно. Внутримышечное введение следует рассматривать, если внутривенный путь введения невозможен или менее пригоден для пациента. Дозы \geq 2 г следует вводить внутривенно.

Внутримышечная инъекция.

Для *внутримышечной инъекции* содержимое флакона с 0,5 г цефтриаксона следует растворить в 2 мл 1 % раствора лидокаина, содержимое флакона с 1 г – в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина (после предварительного проведенной пробы на чувствительность к лидокаину).

Раствор следует вводить глубоко внутрь относительно большой мышечной массы, не более 1 г в один участок.

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

Внутривенное введение.

Для *внутривенных инъекций* содержимое флакона с 0,5 г следует растворить в 5 мл воды для инъекций, содержимое флакона с 1 г – в 10 мл воды для инъекций. Вводить медленно в течение 2-4 минут.

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора 2 г цефтриаксона следует растворить в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионы кальция:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор глюкозы;
- 0,45 % раствор натрия хлорида + 2,5 % раствор глюкозы;
- 10 % раствор глюкозы;
- 6 % раствор декстрана в 5 % растворе глюкозы;
- стерильная 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 0,9 % раствора натрия хлорида или раствора глюкозы.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для восстановления цефтриаксона во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения, поскольку возможно образование преципитатов цефтриаксона-кальция.

Возникновение преципитатов цефтриаксона-кальция также возможно при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе. Таким образом, цефтриаксон нельзя вводить внутривенно одновременно с кальцийсодержащими растворами, в т.ч. с кальцийсодержащими растворами для длительных инфузий, такими как растворы для парентерального питания, через Y-образную систему. Однако, за исключением новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионную систему тщательно промыть между инфузиями совместимым раствором (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Свежеприготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 8 часов при температуре 25 °С и в течение 24 часов при температуре 2-8 °С.

Дети.

Препарат применять детям в соответствии с дозировками, указанными в разделе «Способ применения и дозы».

Передозировка.

Симптомы: возможны тошнота, рвота, диарея, усиление проявлений побочных реакций.

Лечение: проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны (не уменьшают чрезмерных концентраций препарата в плазме крови).

Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Пищеварительный тракт: жидкие испражнения/диарея, дисбиоз, диспепсия, тошнота, рвота, стоматит, глоссит, дисгевзия, боль в животе, снижение аппетита (обычно умеренно выражены, проходят в течение/после прекращения лечения); панкреатит (возможно, из-за обструкции желчевыводящих путей).

Гепатобилиарная система: преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре*; повышение билирубина, активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы в плазме крови, дисфункция печени, гепатит и/или холестатическая желтуха, ядерная желтуха.

Система кроветворения: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, включая гемолитическую анемию, удлинение протромбинового времени, эпистаксис, коагулопатии, агранулоцитоз (обычно после 10 дней лечения и суммарной дозы цефтриаксона ≥ 20 г).

Нервная система: головная боль, головокружение, возможны судорожные приступы.

Органы слуха и равновесия: вертиго.

Мочевыделительная система: повышение уровня креатинина в крови, цилиндрурия, глюкозурия, гематурия, олигурия, образование преципитатов цефтриаксона в почках (обычно обратимое)*, анурия, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз.

Кожа и подкожная клетчатка: повышенное потоотделение, приливы, аллергические кожные реакции (в т.ч. крапивница, дерматиты, макулопапулезная сыпь или экзантема), зуд, отеки кожи и суставов, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, медикаментозная лихорадка, озноб, сывороточная болезнь.

Дыхательные расстройства: бронхоспазм, аллергические пневмониты.

Инфекции и инвазии: возможны микозы половых органов, развитие суперинфекции, псевдомембранозный колит.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: флебит/тромбофлебит при внутривенном введении, боль и/или инфильтрат в месте введения.

Лабораторные анализы: гиперазотемия, могут отмечаться ложноположительные результаты реакции Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче неферментативными методами.

Инфекции и инвазии.

Случаи диареи после применения цефтриаксона могут быть связаны с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*.

Тактика лечения должна включать введение адекватного количества жидкости и электролитов (см. раздел «Особенности применения»).

***Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона.**

Редкие случаи тяжелых побочных реакций, иногда с летальным исходом, зарегистрированы у недоношенных и доношенных новорожденных (< 28 дней), которым внутривенно вводили цефтриаксон и препараты кальция. При аутопсии в легких и почках были обнаружены преципитаты кальциевой соли цефтриаксона. Высокий риск образования преципитатов у новорожденных является следствием малого объема крови у них и более длительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Зарегистрированы случаи *образования преципитатов в почках*, преимущественно у детей старше 3 лет, получавших большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг/сутки), или при кумулятивной дозе свыше 0 г

и имевших дополнительные факторы риска (ограниченное употребление жидкости, дегидратация, ограничение подвижности, постельный режим). Образование преципитатов может сопровождаться симптомами или быть асимптомным, может приводить к почечной недостаточности и анурии. Исчезают после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел «Особенности применения»).

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

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Не смешивать с другими лекарственными средствами в одном шприце или системе для внутривенного введения.

Фармацевтически несовместим с другими антимикробными средствами. Не допускается смешивать раствор препарата в одной емкости с другими антибиотиками, с растворами, содержащими кальций (такими как растворы Гартмана и Рингера).

Несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, лабеталолом, аминогликозидами, другими антибиотиками.

Упаковка. По 1 флакону с порошком; по 1 флакону в пачке; по 5 флаконов в кассете, 1 кассета в пенале; по 1 флакону с порошком в комплекте с растворителем(вода для инъекций) по 5 мл (для дозировки 500 мг и 1000 мг) или 10 мл (для дозировки 1000 мг) в ампуле в кассете, 1 кассета в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

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

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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