

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРОМОЦЕФ®

**(PROMOCEF®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ceftriaxone;

1 флакон містить цефтриаксону (у вигляді цефтриаксону натрію) 1,0 г.

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

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

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

Механізм дії.

Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки. Цефтриаксон активний *in vitro* відносно широкого спектра грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Цефтриаксон характеризується дуже великою стійкістю до більшості β-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориноаз) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон звичайно активний відносно таких

мікроорганізмів *in vitro* та при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»):

#### Грампозитивні аероби.

*Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазонегативні 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*.

*Примітка.* 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*, *Burkholderia cepacia*, *Carnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (у 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.* (група *enteritidis*), *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 *Klebsiella pneumoniae* стійкі до цефтриаксону унаслідок утворення низки плазмідопосередкованих β-лактамаз.

*Примітка.* Багато з штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків, як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорини I та II покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до

цефтриаксону *in vitro* та в дослідях на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного та вторинного сифілісу. За деякими винятками 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*), *Peptostreptococci*.

\* Деякі ізоляти *Bacteroides spp.* стійкі до цефтриаксону.

*Примітка.* Багато з штамів *Bacteroides spp.*, які продукують b-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 Комітет клінічних лабораторних стандартів (ККЛС). Для цефтриаксону ККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

	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, які стійкі при використанні дисків, призначених для всієї групи цефалоспоринів.

Замість стандартів ККЛС 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. Всі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату (вільний та зв'язаний з білками цефтриаксон), за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

#### *Всмоктування.*

Максимальна концентрація у плазмі крові після внутрішньом'язового введення 1 г препарату становить 81 мг/л та досягається за 2 – 3 години після введення. Одноразові внутрішньовенні інфузії 1 г та 2 г спричиняють через 30 хвилин концентрації  $168,1 \pm 28,2$  та  $256,9 \pm 16,8$  мг/л відповідно. Площа під кривою «концентрація – час» 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 внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає в інтерстиціальну рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

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, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати).

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 в тканинній рідині частка вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові.

Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки у дітей, у т. ч. новонароджених.

Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л при дозах 50 – 100 мг/кг. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону в цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – 4 %. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтриаксону в дозі 50 – 100 мг/кг концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. У дорослих хворих на менінгіт, після введення дози 50 мг/кг через 2 – 24 години досягаються такі концентрації цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр та в малих концентраціях проникає у грудне молоко (3 – 4 % від концентрації у плазмі крові матері через 4 – 6 годин).

#### *Метаболізм.*

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

#### *Виведення.*

Загальний плазмовий кліренс цефтриаксону дорівнює 10 – 22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 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 популяціях.*

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 легким та помірним порушенням функцій нирок та печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення з плазми крові. Якщо порушена лише функція нирок, збільшується виведення з жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення нирками.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

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

- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла й 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 цефтриаксону необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та, зокрема, рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до цефтриаксону або будь-якого іншого цефалоспорину. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-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)\*;

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

– із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубину, ймовірно, порушене\*;

– які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальцієвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовують як розчинник (див. розділ «Особливості застосування», а також інструкцію для медичного застосування лідокаїну).

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 препарату 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 кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно із розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, в тому числі із кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтриаксон та кальцієвмісні 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»).

Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антивітаміну 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»).

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

У дослідженні *in vitro* при застосуванні хлорамфеніколу у комбінації із цефтриаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

Не було зареєстровано випадків взаємодії між цефтриаксоном та кальцієвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення та кальцієвмісними препаратами (для внутрішньовенного або перорального застосування).

У пацієнтів, які застосовують цефтриаксон, можливі хибнопозитивні результати тесту Кумбса.

Цефтриаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію.

Так само, при визначенні глюкози у сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибнопозитивними. З цієї причини в період застосування цефтриаксону слід визначати рівень глюкози у сечі за допомогою ферментних методів.

Порушень функції нирок не спостерігалось після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.



**Особливості застосування.***Реакції гіперчутливості.*

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

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 спостерігалися 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 кальцієвімісні розчини або будь-які інші кальцієвімісні препарати. 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 препарат не можна змішувати або вводити одночасно із будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні препаратів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком від 28 днів цефтриаксон та кальцієвімісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни чи ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальцієвімісних 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 цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку із альбуміном сироватки крові.

Цефтриаксон 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 цефалоспоринів, в тому числі цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі із летальними наслідками, були зареєстровані в 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.

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

Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на фоні

застосування майже всіх антибактеріальних засобів, в тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкого ступеня до загрозливого для життя. Тому важливо враховувати імовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обміркувати доцільність 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 не чутливими до препарату мікроорганізмами.

*Тяжка ниркова та печінкова недостатність.*

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

*Вплив на результати серологічних досліджень.*

При застосуванні препарату тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтриаксон може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

*Натрій.*

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

*Спектр антибактеріальної активності.*

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування як монотерапія 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 як розчинник застосовують розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену у інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

### *Жовчнокам'яна хвороба.*

У випадку наявності на сонограмі тіней слід зважати на імовірність 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 препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону супроводжувалося симптоматикою. За наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, спираючись на результати оцінки користі-ризик у конкретному 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 тривала 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 препарату.

### *Нирковокам'яна хвороба.*

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

### *Утилізація лікарського засобу.*

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або побутові відходи. 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.

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

#### Годування груддю.

Цефтриаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні препарату у терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибкової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibilізації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтриаксону із 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, цефтриаксон може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

**Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі та діти віком від 12 років:* застосовувати 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. Дози препарату для доношених і недоношених дітей не відрізняються.

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.

*Хворі літнього віку.*

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

*Тривалість лікування.*

Тривалість лікування залежить від показання та перебігу хвороби.

*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 знизити. 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

*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, які утворюють і 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*.

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

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

Для 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 в плазмі крові та

проводити корекцію дози препарату в разі необхідності, оскільки рівень виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

*Приготування розчинів.*

Відновлені розчини слід використати одразу після приготування.

Залежно від концентрації колір розчинів може варіювати від блідо-жовтого до бурштинового. Ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

*Внутрішньом'язова ін'єкція.*

Для внутрішньом'язової ін'єкції 1 г розчиняти у 3,5 мл 1 % розчину лідокаїну; ін'єкцію робити у центр великого м'яза. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Якщо лідокаїн застосовують як розчинник, отриманий розчин ніколи не слід вводити внутрішньовенно (див. розділ «Протипоказання»).

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 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 цефтриаксону в 40 мл одного з нижченазваних 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 % гідроксіетильований 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 чи розчин Гартмана, для розчинення цефтриаксону у флаконах чи для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з імовірністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Преципітати кальцієвих солей цефтриаксону також можуть виникати при змішуванні цефтриаксону з розчинами, які містять кальцій, в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтриаксон 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 введення новонародженим) цефтриаксона кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Діти.*

Препарат застосовують дітям згідно з дозуванням, вказаним у розділі «Спосіб застосування та дози».

### ***Передозування.***

У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать надмірні концентрації препарату в плазмі крові. У разі передозування може спостерігатися нудота, блювота, діарея. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

### ***Побічні реакції.***

Небажаними реакціями, що найчастіше спостерігалися при застосуванні цефтриаксону, є еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея, висип та підвищення рівня печінкових ферментів.

За частотою явища класифіковані таким чином: дуже поширені, поширені, непоширені, рідко поширені, частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* непоширені: грибкові інфекції статевих органів; рідко поширені: псевдомембранний коліт; частота невідома: суперінфекції.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* поширені: еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія; непоширені: гранулоцитопенія, анемія, розлади коагуляції; частота невідома: гемолітична анемія, агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* частота невідома: анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, гіперчутливість.

*З боку нервової системи:* непоширені: головний біль, запаморочення; частота невідома: судоми.

*З боку органів слуху і рівноваги:* частота невідома: вертиго.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* рідко поширені: бронхоспазм.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* поширені: рідке випорожнення, діарея; непоширені: нудота, блювання; частота невідома: панкреатит, стоматит, глосит.

*З боку гепатобіліарної системи:* поширені: підвищення рівня печінкових ферментів; частота невідома: преципітати у жовчному міхурі, ядерна жовтяниця.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поширені: висип; непоширені: свербіж; рідко поширені: кропив'янка; частота невідома: синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, багатоформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* рідко поширені: гематурія, глюкозурія; частота невідома: олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

*Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:* непоширені: флебіт, біль у місці ін'єкції, пропасниця; рідко поширені: набряк, озноб.

*Дані лабораторних аналізів:* непоширені: підвищення рівня креатиніну у крові; частота невідома: хибнопозитивні результати тесту Кумбса, хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію, хибнопозитивні результати неферментних методів визначення глюкози.

*Інфекції та інвазії.*

Випадки діареї після застосування цефтриаксону можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

*Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону.*

Рідкісні випадки тяжких небажаних реакцій, іноді із летальними наслідками, зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтриаксон та препарати кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтриаксону. Високий ризик утворення

преципітатів у новонароджених є наслідком їх малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Зареєстровано випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (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, та 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»).

Зареєстровано випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким препарат вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними проспективних досліджень, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні препарату 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. В таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

***Несумісність.***

Цефтриаксон не можна змішувати з кальцієвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана.

Цефтриаксон несумісний з амсакрином, ванкомицином, флуконазолом і аміноглікозидами.

Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

По 1 г порошку у флаконі; по 1 або 5 флаконів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Виробництво із форми in bulk фірми-виробника Квілу Фармацевтікал Ко., Лтд., Китай.

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

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

*ИНСТРУКЦИЯ*

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ПРОМОЦЕФ®**

**(PROMOCEF®)**

**Состав:**

действующее вещество: ceftriaxone;

1 флакон содержит цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия) 1,0 г.

**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. Прочие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефтриаксон. Код АТХ J01D D04.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения с пролонгированным действием.

Механизм действия.

Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. Цефтриаксон активен *in vitro* в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Цефтриаксон характеризуется очень большой устойчивостью к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориноз) грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефтриаксон обычно активен в отношении таких микроорганизмов *in vitro* и при клинических инфекциях (см. раздел «Показания»):

*Грамположительные аэробы.*

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

*Примечание.* Устойчивые к метициллину *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспорином, в том числе к цефтриаксону. Также *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* проявляют устойчивость к цефтриаксону.

#### Грамотрицательные аэробы.

*Acinetobacter Iwoffi*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Citrobacter diversus* (в том числе *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.* (группа enteritidis), *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  $\beta$ -лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\* Некоторые изоляты *Klebsiella pneumoniae* устойчивы к цефтриаксону вследствие образования ряда плазмидопосредованных  $\beta$ -лактамаз.

*Примечание.* Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, имеющих множественную устойчивость к таким антибиотикам, как аминопенициллин и уреидопенициллины, цефалоспорины I и 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 некоторыми исключениями клинические штаммы *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

#### Анаэробы.

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

\* Некоторые изоляты *Bacteroides spp.* устойчивы к цефтриаксону.

*Примечание.* Многие штаммы *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 в агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Комитет клинических лабораторных стандартов (ККЛС). Для цефтриаксона ККЛС установил следующие критерии оценки результатов испытаний:

	Чувствительные	Умеренно чувствительные	Устойчивые
<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 следует 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 ККЛС 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 препарата (свободный и связанный с белками цефтриаксон), за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

#### *Всасывание.*

Максимальная концентрация в плазме крови после введения 1 г препарата составляет 81 мг/л и достигается через 2 – 3 часа после введения. Одноразовые внутривенные инфузии 1 г и 2 г приводят через 30 минут к концентрациям  $168,1 \pm 28,2$  и  $256,9 \pm 16,8$  мг/л соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» 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 цефтриаксон быстро проникает в интерстициальную жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.

После введения в дозе 1 – 2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе легких, сердце, желчевыводящих путях, печени, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях, в секрете простаты).

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.

Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в т. ч. новорожденных. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается через 4 часа после внутривенного введения и составляет в среднем 18 мг/л при дозах 50 – 100 мг/кг. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в



цереброспинальной жидкости составляет 17 % от концентрации в плазме крови, при асептическом менингите – 4 %. Через 24 часа после внутривенного введения цефтриаксона в дозе 50 – 100 мг/кг концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. У взрослых больных менингитом, после введения дозы 50 мг/кг через 2 – 24 часа достигаются такие концентрации цефтриаксона в цереброспинальной жидкости, которые во много раз превышают минимальные ингибирующие концентрации для наиболее распространенных возбудителей менингита.

Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях проникает в грудное молоко (3 – 4 % от концентрации в плазме крови матери через 4 – 6 часов).

#### *Метаболизм.*

Цефтриаксон не поддается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной флоры.

#### *Выведение.*

Общий плазменный 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 популяциях.*

У новорожденных детей почками выводится около 70 % дозы. У детей первых 8 дней жизни, а также у пациентов в возрасте от 75 лет период полувыведения в среднем в 2 – 3 раза больше, чем у взрослых молодого возраста.

У больных с легким и умеренным нарушением функции почек и печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение периода полувыведения из плазмы крови. Если нарушена только функция почек, увеличивается выведение с желчью, если нарушена функция печени, увеличивается выведение почками.

#### **Клинические характеристики.**

**Показания.**

Цефтриаксон 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 ослабленным иммунитетом;
- 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 цефтриаксона необходимо придерживаться официальных рекомендаций по антибиотикотерапии и, в частности, рекомендаций по профилактике антибиотикорезистентности.

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к цефтриаксону или к любому другому цефалоспоринолу. Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактических реакций) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (пенициллинов, монобактамов и карбапенемов).

Цефтриаксон противопоказан:

– недоношенным новорожденным в возрасте  $\leq 41$  недели с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения)\*;

– 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) введения препаратов кальция или инфузий кальцийсодержащих растворов, поскольку существует риск образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона (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 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», а также инструкцию по применению лидокаина).

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 препарата 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»).

Совместное применение препарата с пероральными антикоагулянтами может усиливать эффект антивитамина 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»).

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

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

Не было зарегистрировано случаев взаимодействия между цефтриаксоном и кальцийсодержащими препаратами для перорального применения или взаимодействия между цефтриаксоном для внутримышечного введения и кальцийсодержащими препаратами (для внутривенного или перорального применения).

У пациентов, которые применяют цефтриаксон, возможны ложноположительные результаты теста Кумбса.

Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может служить причиной ложноположительных результатов анализа на галактоземию.

Подобным образом при определении глюкозы в моче с помощью неферментных методов результаты могут быть ложноположительными. По этой причине в период применения цефтриаксона следует определять уровень глюкозы в моче с помощью ферментных методов.

Нарушений функции почек не наблюдалось после совместного применения больших доз цефтриаксона и мощных диуретиков (например, фуросемида).

Одновременное применение пробенецида не снижает выведения цефтриаксона.

### **Особенности применения.**

#### *Реакции гиперчувствительности.*

Как и при применении всех бета-лактамовых 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, другим цефалоспорином или другим типам бета-лактамовых средств. Следует с осторожностью применять цефтриаксон пациентам с наличием в анамнезе нетяжелой гиперчувствительности к другим бета-лактамовым препаратам.

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 наблюдались 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 препараты. 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 препарат нельзя смешивать или вводить одновременно с любыми растворами для внутривенного введения, содержащими кальций, даже при использовании различных инфузионных систем или введении препаратов в различные инфузионные участки. Однако пациентам старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, один за

другим, при условии введения препаратов через различные инфузионные системы в разные участки тела или замены либо тщательной промывки инфузионной системы между введением этих средств физиологическим солевым раствором, чтобы предотвратить образование преципитата. Пациентам, нуждающимся в постоянных инфузиях кальцийсодержащих растворов для полного парентерального питания (ППП), 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 ППП и цефтриаксон можно вводить одновременно, хотя и по разным инфузионным системам и в разные участки тела. Также 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». В исследованиях было показано, что цефтриаксон, как некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из связи с альбумином сыворотки крови.

Цефтриаксон противопоказан 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, в том числе цефтриаксон (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.

*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 степени до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать вероятность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения цефтриаксона возникла диарея (см. раздел «Побочные реакции»). Следует обдумать целесообразность прекращения терапии цефтриаксоном и применения 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 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 препарата тест Кумбса может давать ложноположительные результаты. Также цефтриаксон может вызывать ложноположительные результаты анализа на наличие галактоземии (см. раздел «Побочные реакции»).

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

*Натрий.*

Каждый грамм препарата содержит 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать, назначая препарат 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 инфекций, 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 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 по медицинскому применению 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 препарата детям. 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 препарата, опираясь на результаты оценки пользы-риска в конкретном случае (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 длительная 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 препарата.

#### *Почечнокаменная болезнь.*

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

#### *Утилизация лекарственного средства.*

Поступление лекарственного средства во внешнюю среду следует свести к минимуму. Следует избегать попадания лекарственного средства в канализационную систему или бытовые отходы. 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. Данные по применению цефтриаксона беременным женщинам ограниченные. Исследования на животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном воздействии на эмбрион/плод, пери- и постнатальное развитие. Во время беременности, особенно в первом 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. Нужно принять решение о прекращении

кормления грудью или прекращении/отказе 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 работать со сложными механизмами.

#### **Способ применения и дозы.**

*Взрослым и детям старше 12 лет:* применять 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 в возрасте 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. Дозы препарата для доношенных и недоношенных детей не отличаются.

Цефтриаксон противопоказан для применения новорожденным в возрасте  $\leq 28$  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 в возрасте 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.

*Больные пожилого возраста.*

Больным пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

*Продолжительность лечения.*

Продолжительность лечения зависит от показаний и течения болезни.

*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 в возрасте 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 чувствительность определена, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты достигались при такой продолжительности лечения:

<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 (наивысшая суточная доза – 2 г) 1 раз в сутки в течение 14 дней.

*Гонорея.*

Для лечения гонореи (вызванной образующими и не образующими пенициллиназу штаммами) 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.*

Для больных с нарушениями функции почек нет необходимости уменьшать дозу в том случае, 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.

Если больные находятся на диализе, нет необходимости в дополнительном введении препарата после диализа. Следует, однако, контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке крови, поскольку у этих больных может снижаться скорость выведения. Суточная доза цефтриаксона для больных, находящихся на диализе, не должна превышать 2 г.

Для больных с нарушениями функций *печени* нет необходимости уменьшать дозу в том случае, 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 препарата в случае необходимости, поскольку уровень выведения у таких пациентов может снижаться.

*Приготовление растворов.*

Восстановленные растворы следует использовать сразу после приготовления.

В зависимости от концентрации цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Это свойство активного вещества не влияет на эффективность или переносимость препарата.

*Внутримышечная инъекция.*

Для внутримышечной инъекции 1 г растворяют в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина; инъекцию делать в центр большой мышцы. Рекомендуется вводить не более 1 г в один участок.

Если лидокаин применяют в качестве растворителя, полученный раствор никогда не следует вводить внутривенно (см. раздел «Противопоказания»). Рекомендуется 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 растворяют 1 г цефтриаксона в 10 мл воды для инъекций; вводить внутривенно медленно (2 – 4 минуты).

*Внутривенное вливание.*

Внутривенное вливание должно длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора для вливания растворить 2 г цефтриаксона 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 % гидроксиэтилированный 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. Преципитаты кальциевых солей цефтриаксона также могут возникать при смешивании цефтриаксона с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Цефтриаксон нельзя одновременно вводить внутривенно с растворами, содержащими кальций, в том числе с длительными инфузиями, содержащими кальций (например парентеральное питание). Однако (за исключением введения новорожденным) 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»).

### *Дети.*

Препарат применяют детям в соответствии с дозировкой, указанной в разделе «Способ применения и дозы».

### ***Передозировка.***

В случае передозировки гемодиализ или перитонеальный диализ не снизят чрезмерные концентрации препарата в плазме крови. В случае передозировки может наблюдаться тошнота, рвота, диарея. Специфического антидота не существует. Лечение передозировки симптоматическое.

### ***Побочные реакции.***

Нежелательными реакциями, которые чаще всего наблюдались при применении цефтриаксона, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение уровня печеночных ферментов.

По частоте явления классифицированы следующим образом: очень распространенные; распространенные; нераспространенные; редко распространенные; частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

*Инфекции и инвазии:* нераспространенные: грибковые инфекции половых органов; редко распространенные: псевдомембранный колит; частота неизвестна: суперинфекции.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* распространенные: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нераспространенные: гранулоцитопения, анемия, расстройства коагуляции; частота неизвестна: гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, гиперчувствительность.

*Со стороны нервной системы:* нераспространенные: иногда головная боль, головокружение; частота неизвестна: судороги.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* частота неизвестна: вертиго.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* редко распространенные: бронхоспазм.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* распространенные: жидкий стул, диарея; нераспространенные: тошнота, рвота; частота неизвестна: панкреатит, стоматит, глоссит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* распространенные: повышение уровня печеночных ферментов; частота неизвестна: преципитаты в желчном пузыре, ядерная желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* распространенные: сыпь; нераспространенные: зуд; редко распространенные: крапивница; частота неизвестна: синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нераспространенные: гематурия, глюкозурия; частота неизвестна: олигурия, образование преципитатов в почках (обратимые).

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:* нераспространенные: флебит, боль в месте инъекции, лихорадка; редко распространенные: отек, озноб.

*Данные лабораторных анализов:* нераспространенные: повышение уровня креатинина в крови; частота неизвестна: ложноположительные результаты теста Кумбса, ложноположительные результаты анализа на галактоземию, ложноположительные результаты неферментных методов определения глюкозы.

*Инфекции и инвазии.*

Случаи диареи после применения цефтриаксона могут быть связаны с *Clostridium difficile*. Следует назначить соответствующее количество 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 (в возрасте < 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 их малого объема крови и более долгого, 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 препарата (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, и 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 препарат вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований, частота образования преципитатов при внутривенном введении препарата 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 отмены цефтриаксона преципитаты обычно исчезают (см. раздел «Особенности применения»).

**Срок годности.** 3 года.



**Условия хранения.**

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

**Несовместимость.**

Цефтриаксон нельзя смешивать с кальцийсодержащими растворами, такими как раствор Рингера или раствор Гартмана.

Цефтриаксон несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

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

**Упаковка.**

По 1 г порошка во флаконе; по 1 или 5 флаконов в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков».

Производство из формы in bulk фирмы-производителя Квилу Фармацевтикал Ко., Лтд., Китай.

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 61115, Харьковская обл., город Харьков, улица Северина Потоцкого, дом 36.