

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 lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Capnocytophaga spp.*, *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 β -лактамаз, кодируемых хромосомами.

** Некоторые изоляты *Klebsiella pneumoniae* устойчивы к цефтриаксону вследствие образования ряда плазмидоопосредованных β -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 β -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	≤ 8	16 – 32	≥ 64
<i>Метод дисков</i> (диск с 30 мкг цефтриаксона) Диаметр зоны задержки роста, мм	≥ 21	20 – 14	≤ 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 стандартизированные 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 ≤ 41 недели с учетом срока внутриутробного развития (гестационный возраст + возраст после рождения)*;
- доношенным новорожденным (в возрасте ≤ 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-лактамов 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, медикаментозная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни) в связи с лечением цефтриаксоном, но частота этих явлений неизвестна (см. раздел «Побочные реакции»).

Реакция Яриша – Герксгеймера.

Некоторые пациенты со спирохетозной инфекцией могут ощущать реакцию Яриша – Герксгеймера вскоре после начала лечения цефтриаксоном. В случае реакции Яриша – Герксгеймера может потребоваться симптоматическое лечение. Лечение антибиотиками не должно быть прекращено, если такая реакция возникает.

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»).

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек могут возникать нарушения сознания (потеря сознания, снижение уровня сознания), судороги или непроизвольные движения (хореоатетоз, миоклонус) и др. Состояние таких пациентов следует тщательно контролировать, в случае возникновения каких-либо нарушений следует принять соответствующие меры, такие как прекращение приема препарата.

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 неферментными 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 ≤ 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 % гидроксипропилированный крахмал, вода для инъекций. Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие цефтриаксон нельзя смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при введении.

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

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Гартмана, для растворения цефтриаксона во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения в связи с вероятностью образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона. 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, реакция Яриша – Герксгеймера (см. раздел «Особенности применения»).

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, реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел «Особенности применения») 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 ферментных 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 ≥ 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.