

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20 __ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Цефтриаксон

Международное непатентованное название

Цефтриаксон

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г и 1,0 г

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01DD04

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями:

- инфекции дыхательных путей, в особенности пневмонии, а также инфекции ЛОР-органов
- абдоминальные инфекции (перитонит, инфекции желчных путей, а также 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 пациентов с ослабленным иммунитетом
- менингит

– диссеминированная болезнь Лайма (стадии II и III)

Периоперативная профилактика инфекций при операциях на желудочно-кишечном тракте, желчных путях, в урогенитальной и гинекологической областях, но только в случаях потенциальной или доказанной контаминации.

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибиотиков, в особенности рекомендации по применению для предотвращения повышения резистентности к антибиотикам.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону, цефалоспорином
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любой другой тип бета-лактамов антибактериальных препаратов (пенициллины, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе
- нарушения сердечной проводимости
- острая декомпенсированная сердечная недостаточность

Цефтриаксон противопоказан:

- недоношенным новорожденным до возраста 41 неделя включительно (гестационный возраст, хронологический возраст);
- новорожденным (до 28 дней жизни) при наличии гипербилирубинемии, желтухи, гипоальбуминемии или ацидоза, состояний, при которых возможно нарушение связывания билирубина,
- если им требуется (или может потребоваться) внутривенное введение кальция или содержащих кальций растворов из-за риска образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона.

* Исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснить билирубин из его связи с сывороточным альбумином, что увеличивает риск билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Необходимые меры предосторожности при применении

Лидокаин запрещен к применению в качестве растворителя порошка препарата Цефтриаксон у детей в возрасте младше 15 лет.

У детей в возрасте младше 15 лет в качестве растворителя порошка препарата Цефтриаксон для последующего внутримышечного введения следует использовать воду для инъекций.

Внутримышечное введение следует осуществлять в крупные мышцы, в одну мышцу вводить не более 1 г.

При использовании лидокаина в качестве растворителя внутривенное введение полученного раствора цефтриаксона противопоказано!

При использовании лидокаина в качестве растворителя у пациентов старше 15 лет рекомендуется провести внутрикожную аллергическую пробу на лидокаин.

При использовании лидокаина в качестве растворителя перед введением раствора следует исключить у пациента наличие противопоказаний к

применению лидокаина, а также принять во внимание аллергические реакции на лидокаин в анамнезе.

Гиперчувствительность

Как и при применении других бета-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом.

Реакции гиперчувствительности (вплоть до анафилактического шока) могут быть вызваны применением лидокаина, содержащегося в растворителе.

У пациентов, получавших бета-лактамные антибиотики, в том числе препарат Цефтриаксон были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR, *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром), реакция Яриша-Герксгеймера (JHR, *Jarisch–Herxheimer reaction*), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*). Реакции гиперчувствительности также могут привести к синдрому Коуниса, тяжелой аллергической реакции, которая может закончиться инфарктом миокарда. Первые симптомы таких реакций могут включать боль в груди, которая возникает в связи с аллергической реакцией на бета-лактамные антибиотики. При развитии данных реакций лечение препаратом Цефтриаксон следует немедленно прекратить и рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии.

Удлинение протромбинового времени

Цефтриаксон может увеличивать протромбиновое время.

Гемолитическая анемия

Случаи иммуноопосредованной гемолитической анемии наблюдались у пациентов, получавших антибактериальные средства класса цефалоспоринов, включая препарат Цефтриаксон. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии, в том числе с летальным исходом, в период лечения цефтриаксоном как у взрослых, так и у детей.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея (CDAD, *Clostridium Difficile-Associated Diarrhea*)

Зарегистрированы случаи развития CDAD, ассоциированные с применением почти всех антибактериальных средств, включая препарат Цефтриаксон; случаи CDAD могут варьировать от легкой диареи до колита с летальным исходом.

Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Суперинфекции

При длительном применении препарата Цефтриаксон может возрасти число нечувствительных возбудителей.

Цефтриаксон-кальциевые преципитаты

Ультразвуковое исследование желчного пузыря у пациентов, получавших цефтриаксон, особенно в дозах 1 г в сутки и более, выявило наличие

цефтриаксон-кальциевых преципитатов. Вероятность образования данных преципитатов наиболее высока у пациентов детского возраста.

Панкреатит

В редких случаях у пациентов, получавших препарат Цефтриаксон, зарегистрированы случаи развития панкреатита, возможно, вследствие обструкции желчевыводящих путей. У большинства пациентов на момент обследования были выявлены факторы риска застоя желчи и билиарного сладжа, например, предшествующие массивная терапия, тяжелые заболевания и полное парентеральное питание.

Энцефалопатия

Сообщалось о развитии энцефалопатии при применении цефтриаксона, в частности у пациентов пожилого возраста с тяжелой почечной недостаточностью или с нарушениями со стороны центральной нервной системы. При подозрении на развитие энцефалопатии, ассоциированной с применением цефтриаксона (симптомы могут включать: нарушение сознания, изменение психического состояния, миоклонус, судороги), следует рассмотреть необходимость отмены цефтриаксона.

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить развернутый анализ крови.

Влияние на результаты серологических исследований

Во время лечения препаратом Цефтриаксон могут наблюдаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, ферментных методов для определения глюкозы в моче.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нарушением функции почек, которые одновременно получают аминогликозиды и диуретики.

Новорожденные, дети и подростки

Цефтриаксон нельзя смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами, даже если растворы вводятся с помощью разных инфузионных линий.

Описаны случаи смертельных исходов в результате образования цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках у новорожденных даже при использовании разных инфузионных линий и при введении цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов в разное время. Поэтому внутривенные растворы кальция, содержащие кальций, не следует вводить новорожденным, по крайней мере, в течение 48 часов после последнего введения препарата Цефтриаксон.

У пациентов различных возрастных групп случаи образования цефтриаксон-кальциевых преципитатов после одновременного применения цефтриаксона и внутривенных растворов, содержащих кальций, неизвестны. Тем не менее, следует избегать их одновременного применения у всех пациентов.

Меры предосторожности в отношении лидокаина, содержащегося в растворителе

Риск развития серьезных нежелательных реакций при применении местных анестетиков, таких как лидокаин, увеличивается:

- у пациентов пожилого возраста
- у пациентов с плохим общим состоянием здоровья
- при наличии атриовентрикулярной блокады (поскольку местные анестетики могут угнетать атриовентрикулярную проводимость)
- при наличии тяжелого заболевания печени
- в случае наличия тяжелой почечной недостаточности.

В перечисленных случаях внутримышечную инъекцию препарата Цефтриаксон следует выполнять с осторожностью.

Ввиду возможного аддитивного эффекта необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), следует рассмотреть возможность проведения ЭКГ-мониторинга.

Инъекции растворов, содержащих лидокаин, в область головы и шеи могут привести к непреднамеренному попаданию в артерию с развитием церебральной симптоматики (даже в низких дозах).

В 1 г препарата содержится 3,6 ммоль натрия (≈ 83 мг). Это необходимо учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием поваренной соли.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении высоких доз препарата Цефтриаксон и сильнодействующих диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Существуют противоречивые данные в отношении потенциального увеличения почечной токсичности аминогликозидов при их совместном применении с цефалоспорином. В подобных случаях следует строго соблюдать рекомендации по контролю уровней аминогликозидов и функции почек. Однако, оба препарата должны применяться отдельно (см. раздел 6.2).

Употребление алкоголя после введения препарата Цефтриаксон не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что характерно для некоторых цефалоспоринов.

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические препараты могут снижать бактерицидный эффект цефалоспоринов.

В исследовании *in vitro* наблюдался антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

Сообщений о взаимодействии между цефтриаксоном и пероральными кальцийсодержащими препаратами или между внутримышечным цефтриаксоном и препаратами, содержащими кальций (внутривенными или пероральными) не поступало.

Совместное применение цефтриаксона с антоганистами витамина К может повышать риск развития кровотечений.

Следует регулярно контролировать параметры свертываемости крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии цефтриаксоном (см. раздел 4.8).

Лидокаин, содержащийся в растворителе

Фармакокинетические взаимодействия: лидокаин является субстратом ферментов CYP450, CYP1A2 и CYP3A4. Следовательно, сопутствующее применение ингибиторов CYP (например, итраконазола, вориконазола, флуконазола, кларитромицина, эритромицина, циметидина) и индукторов ферментов (например, барбитуратов, карбамазепина, фенитоина, примидона, рифампицина) может ингибировать метаболизм лидокаина.

Фармакодинамические взаимодействия: совместное применение действующих веществ, являющихся структурно сходными с местными анестетиками амидного типа (например, антиаритмические средства, такие как мексилетин или токаирид) может усугублять системные токсические эффекты. Поэтому внутримышечные инъекции препарата Цефтриаксон (с растворителем, содержащим лидокаин) следует назначать с особой осторожностью пациентам, которые проходят лечение данными препаратами.

Эффект миорелаксантов может быть усилен при применении лидокаина.

См. общие характеристики лекарственных препаратов, которые применяются совместно.

Специальные предупреждения

Пациенты пожилого возраста

При условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности у пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекция дозы препарата Цефтриаксон не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При условии отсутствия нарушений функции печени коррекция дозы препарата Цефтриаксон не требуется.

Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе. Пациентам, находящимся на диализе, введение дополнительной дозы препарата после окончания диализа не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При условии отсутствия нарушений функции почек коррекция дозы препарата Цефтриаксон не требуется.

Во время беременности или лактации

Во время беременности, особенно в первый триместр, препарат Цефтриаксон следует назначать только по строгим показаниям.

В случае если применение препарата Цефтриаксон абсолютно необходимо, его следует назначать без лидокаина.

Применение местных анестетиков, таких как лидокаин, во время родов может вызвать нежелательные реакции (например, брадикардию) у матери и/или плода.

Препарат не следует применять во время грудного вскармливания. В случае если терапия абсолютно необходима, кормление грудью следует прекратить.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Во время терапии цефтриаксоном могут возникать нежелательные реакции (например, головокружение), которые могут повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет

1-2 г один раз в сутки (каждые 24 часа). При тяжелых инфекциях или инфекциях, вызванных умеренно чувствительными микроорганизмами, суточная разовая доза может быть увеличена до 4 г.

Новорожденные, младенцы и дети в возрасте до 12 лет

Рекомендуются следующие суточные разовые дозы:

Новорожденные (в возрасте до 14 дней)

20-50 мг/кг массы тела один раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг.

Применение препарата Цефтриаксон у недоношенных новорожденных в постменструальном возрасте до 41 недели (суммарно гестационный и постнатальный возраст) противопоказано.

Препарат Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 28 дней), которым (предположительно) требуется лечение кальцийсодержащими внутривенными растворами, включая продолжительные инфузии кальцийсодержащих препаратов, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

Новорожденные, младенцы и дети (в возрасте от 15 дней до 12 лет)

20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки.

Внутривенные дозы 50 мг или более на кг массы тела у младенцев и детей в возрасте до 12 лет следует вводить в виде медленной инфузии в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенные дозы следует вводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии.

Пациенты пожилого возраста

При условии отсутствия тяжелых нарушений функции почек или печени коррекция дозы цефтриаксона у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Длительность лечения

Длительность лечения зависит от показаний и течения заболевания.

Комбинированная терапия

Экспериментально продемонстрировано, что цефтриаксон и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих

грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность данных комбинаций не всегда предсказуема, следует рассмотреть возможность ее применения при развитии тяжелых, жизнеугрожающих инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Вследствие химической несовместимости оба лекарственных средства следует вводить раздельно в рекомендованной дозе. Химическая несовместимость с цефтриаксоном также наблюдалась при внутривенном введении амсакрина, ванкомицина и флуконазола.

Особые указания по дозированию

Бактериальный менингит

При бактериальном менингите у младенцев и детей лечение препаратом начинают с дозы 100 мг/кг (не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты были достигнуты при следующей длительности терапии:

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

Диссеминированная болезнь Лайма

Рекомендуемая доза для детей и взрослых составляет 50 мг/кг (максимум 2 г) один раз в сутки в течение 14 дней.

Гонорея

Для лечения гонореи (вызванной штаммами, образующими и необразующими пенициллиназу) рекомендуется однократное внутримышечное введение препарата в дозе 250 мг.

Периоперационная профилактика

С целью профилактики послеоперационных инфекций при контаминированных или потенциально контаминированных вмешательствах в зависимости от степени инфекционного риска рекомендуется однократное введение цефтриаксона в дозе 1-2 г за 30-90 минут до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке эффективно одновременное введение цефтриаксона и 5-нитроимидазола, например, орнидазола.

Пациенты с нарушением функции почек

При условии отсутствия нарушений функции печени коррекция дозы цефтриаксона не требуется. Только в случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <10 мл/мин) суточная доза цефтриаксона не должна превышать 2 г.

Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе. Пациентам, находящимся на диализе, введение дополнительной дозы препарата после окончания диализа не требуется.

У пациентов, находящихся на диализе, суточная доза препарата не должна превышать 2 г.

Пациенты с нарушением функции печени

При условии отсутствия нарушений функции почек коррекция дозы цефтриаксона не требуется.

Пациенты с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности препарата.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: возможны тошнота, рвота, диарея.

Лечение: проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

Специфического антидота нет. Проведение гемодиализа и перитонеального диализа не эффективно (не снижают чрезмерную концентрацию препарата в крови).

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Всегда применяйте данный лекарственный препарат в точном соответствии с рекомендациями вашего лечащего врача. При возникновении любых сомнений обращайтесь к лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Данные по частоте нежелательных реакций на цефтриаксон были получены в ходе клинических исследований. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (не может быть вычислена на основании имеющихся данных).

Наиболее частыми нежелательными реакциями на цефтриаксон являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Цефтриаксон без лидокаина/с лидокаином

Очень часто

- симптоматическое образование цефтриаксон-кальциевых преципитатов в желчном пузыре, обратимая желчнокаменная болезнь у детей

Часто

- эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени
- диарея, жидкий стул
- повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза)
- сыпь, отек

Нечасто

- микозы половых органов
- гранулоцитопения, анемия, коагулопатия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови
- головная боль, головокружение
- тошнота, рвота
- прурит
- флебит, реакции в месте введения (например, боль, эритема, жжение, покраснение, флебит, отек, сыпь, зуд, воспаление, уплотнение, гематома, инфекция, абсцесс в месте введения), повышение температуры тела

Редко

- псевдомембранозный колит
- энцефалопатия
- бронхоспазм
- ядерная желтуха
- крапивница
- олигурия, гематурия, глюкозурия
- отек, озноб, анафилактическая или анафилактоидная реакция

Очень редко

- псевдомембранозный энтероколит

Неизвестно

- панкреатит, стоматит, глоссит
- суперинфекция нечувствительными возбудителями
- судороги
- тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR): синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром), реакция Яриша-Герксгеймера (JHR), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)
- агранулоцитоз ($<500/\text{мм}^3$), большинство случаев развивалось после назначения суммарных доз 20 г и более.

Сообщалось о незначительном удлинении протромбинового времени.

Лидокаин, содержащийся в растворителе

Часто

- нервозность, тревожность, эйфория, спутанность сознания
- головокружение, парестезия, сонливость, тактильная чувствительность, тремор, дизартрия, судороги, потеря сознания
- ухудшение зрения, диплопия
- звон в ушах
- брадикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия
- угнетение дыхания, остановка дыхания

- тошнота, рвота
- мышечные подёргивания
- отек, чувство холода и/или жара

Нечасто

- гиперაკузия

Редко

- анафилактические реакции
- нейропатия
- сердечная аритмия, кардиоваскулярный коллапс, остановка сердца

Неизвестно

- кожные поражения, крапивница.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит:

активное вещество – цефтриаксон (в виде цефтриаксона натриевой соли) – 0,5 г или 1,0 г

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Почти белый или желтоватый кристаллический порошок.

Форма выпуска и упаковка

0,5 или 1,0 г порошка во флаконы вместимостью 10 мл.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги для многокрасочной печати или бумаги офсетной, или этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона хром-эрзац.

10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона полиграфического или картона целлюлозного с картонным вкладышем для фиксации флаконов.

270 флаконов (без вложения в пачку) вместе с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона гофрированного.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская область, г.Борисов, ул. Чапаева 64, тел/факс +375(177) 735612, +375(177) 744280.

E-mail: market@borimed.com

Держатель регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская область, г.Борисов, ул. Чапаева 64, тел/факс +375(177) 735612, +375(177) 744280.

E-mail: market@borimed.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST (Лекарственная безопасность)»:

Республика Казахстан, 050047, г. Алматы, Алатауский район, микрорайон Саялы, д. 16, кв. 8, тел.: +7 777 064 27 02.

E-mail: kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru