

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ЦЕФТРИАКСОН КАБИ**

**Регистрационный номер:** ЛП-000127

**Торговое название:** Цефтриаксон Каби

**МНН:** цефтриаксон (ceftriaxone)

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий

**Состав:**

1 флакон содержит:

Цефтриаксона натрия трисесквигидрат	2386 мг
(что соответствует цефтриаксону)	2000 мг

**Описание:** Почти белый или желтоватый кристаллический порошок

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик - цефалоспорин

**Код АТХ:** J01DD04

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству  $\beta$ -лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов.

### **Грамположительные аэробы**

*Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -гемолитический, группы В),  $\beta$ -гемолитические стрептококки (группы не А, не В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

*Примечание.* Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспорином, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

### **Грамотрицательные аэробы**

*Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Campytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (прочие)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitides*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (прочие), *Providencia rettgeri*\*, *Providencia spp.* (прочие)\*, *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (прочие)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

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

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

*Примечание.* Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

### **Анаэробы**

*Bacteroides spp.* (желчечувствительные)\*, *Clostridium spp.* (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

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

Примечание. Многие штаммы  $\beta$ -лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности, *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*.

Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

	Чувствительны	Умеренно чувствительны	Устойчивы
<i>Метод разведений</i>			
Подавляющая концентрация, мг/л	= 8	16-32	= 64
<i>Метод дисков (диск с 30 мкг цефтриаксона)</i>			
Диаметр зоны задержки роста, мм	= 21	20-14	= 13

Для определения следует брать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые обнаруживают устойчивость при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов.

Вместо стандартов ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы и возрастают менее чем пропорционально ее увеличению. Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации цефтриаксона в плазме крови (не только

свободного цефтриаксона), и объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови.

#### *Всасывание*

Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площади под кривой «концентрация в плазме - время» после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

После внутривенного болюсного введения 500 мг и 1000 мг цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация препарата в плазме крови составила приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно. После внутримышечной инъекции значение средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата.

#### *Распределение*

Объем распределения цефтриаксона равняется 7-12 л. 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 в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.

#### *Связывание с белками*

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95 % при значениях концентрации цефтриаксона в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации, так как связывание насыщаемо и составляет около 85 % при значениях концентрации 300 мг/л.

#### *Проникновение в отдельные ткани*

Цефтриаксон проникает через мозговые оболочки, в наибольшей степени при их воспалении. Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой

жидкости достигает 25 % от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом, и только 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается через 4-6 часов после внутривенного введения.

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

#### *Метаболизм*

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры.

#### *Выведение*

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками, а 40-50 % - в неизменном виде кишечником. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

##### *Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет*

У новорожденных детей период полувыведения цефтриаксона увеличен по сравнению с другими возрастными группами. В первые 14 дней жизни концентрация свободного цефтриаксона в плазме крови может быть дополнительно повышена благодаря низкой клубочковой фильтрации и особенностям связывания препарата с белками плазмы крови. У пациентов детского возраста период полувыведения меньше, чем у новорожденных и взрослых.

Значение плазменного клиренса и объема распределения общего цефтриаксона выше у новорожденных, грудных детей и детей младше 12 лет по сравнению с таковым у взрослых

##### *Нарушение функции почек или печени*

У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Незначительное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения степени связывания с белками плазмы крови и соответствующего увеличения непочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения не увеличивается. У таких пациентов происходит компенсаторное повышение почечного клиренса, причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата на фоне увеличения объема распределения.

#### *Пациенты старческого возраста*

У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых пациентов.

### **Показания к применению**

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями: сепсис; менингит; диссеминированная болезнь Лайма (II и III стадии заболевания); инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта); инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции; инфекции у больных с ослабленным иммунитетом; инфекции почек и мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей, особенно пневмония и инфекции ЛОР-органов; инфекции половых органов, включая гонорею.

Периоперационная профилактика инфекций.

### **Противопоказания**

#### *Гиперчувствительность*

Повышенная чувствительность к цефтриаксону и любому другому компоненту препарата.

Повышенная чувствительность к цефалоспорином.

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

#### *Недоношенные дети*

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

#### *Доношенные новорожденные ( $\leq 28$ -дневного возраста)*

- Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).

- Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным. Новорожденные ( $\leq 28$  дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных.

### **С осторожностью**

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности в другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного воздействия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### *Период грудного вскармливания*

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключать риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка.

Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

### **Способ применения и дозы**

#### Стандартный режим дозирования

Внутривенно, инфузионно. Не использовать для разведения кальцийсодержащие растворы!

*Взрослые и дети старше 12 лет  $\geq 50$  кг:* по 1-2 г один раз в сутки (каждые 24 часа). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

*Продолжительность лечения* зависит от течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Цефтриаксон Каби следует продолжать пациентам еще в течение минимум 48-72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Обычно курс лечения составляет 4-14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней.

#### *Введение*

Правила приготовления и введения растворов: следует использовать только свежеприготовленные растворы. Для внутривенных инфузий растворяют 2 г препарата Цефтриаксон Каби в 40 мл раствора, не содержащего кальций (0,9 % раствор натрия хлорида, 5-10 % раствор декстрозы, 5 % раствор левулозы).

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут.

#### Дозирование в особых случаях

##### *Больные с нарушением функции печени*

У больных с нарушением функции печени нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции почек.

##### *Больные с нарушением функции почек*

У больных с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушения функции печени. Суточная доза препарата Цефтриаксон Каби не



должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе, поэтому введение пациенту дополнительной дозы препарата Цефтриаксон Каби после окончания диализа не требуется.

При сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует тщательно наблюдать за эффективностью и безопасностью применения препарата.

#### *Пациенты пожилого и старческого возраста*

Обычные дозы для взрослых без поправок на возраст при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

#### *Дети*

##### *Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет*

При назначении препарата Цефтриаксон Каби один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- новорожденные (до 14 дней): 20-50 мг/кг массы тела один раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела;
- новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): 20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки;
- детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых.

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Цефтриаксон Каби противопоказан новорожденным ( $\leq 28$  дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания»).

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

#### *Менингит*

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации

возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* - 7 дней.

#### *Болезнь Лайма*

50 мг/кг (максимальная суточная доза - 2 г) взрослым и детям один раз в сутки в течение 14 дней.

#### *Профилактика послеоперационных инфекций*

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1-2 г препарата Цефтриаксон Каби однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но отдельное, см. раздел «Способ применения и дозы») введение препарата Цефтриаксон Каби и одного из 5 – нитроимидазолов, например, орнидазола.

#### **Побочное действие**

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными на фоне терапии цефтриаксоном в клинических исследованиях, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: *Очень частые* ( $\geq 1/10$ ), *частые* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечастые* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), *редкие* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ) и *очень редкие* ( $< 1/10000$ ), включая единичные случаи.

*Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.*

*Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – микозы половых органов; редко – псевдомембранозный колит.*

*Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: часто – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; нечасто – гранулоцитопения, анемия, коагулопатия.*

*Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль и головокружение.*

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.*

*Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, неоформленный стул; нечасто – тошнота, рвота.*

*Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности*

печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) щелочной фосфатазы (ЩФ).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; нечасто - зуд; редко - крапивница.*

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - гематурия, глюкозурия.*

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто - флебит, боль в месте введения, повышение температуры тела; редко - отеки, озноб.*

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - увеличение концентрации креатинина в крови.*

### **Пострегистрационное наблюдение**

Ниже описаны побочные явления, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся побочных явлений, а также из связи с применением цефтриаксона, не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, стоматит, глоссит, нарушение вкуса.*

*Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитоз, увеличение тромбопластинового и протромбинового времени, снижение протромбинового времени, гемолитическая анемия. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.*

*Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, гиперчувствительность.*

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)).*

*Нарушения со стороны нервной системы: судороги.*

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.*

*Инфекционные и паразитарные заболевания: суперинфекции.*

Известны также следующие нежелательные реакции: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, гипербилирубинемия, олигурия, вагинит, повышенное потоотделения, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, желтуха,

ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам исследования аутопсии у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Особые указания»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом, у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата ( $\geq 80$  мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевшие дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и пострентальной острой почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

*Влияние на результаты лабораторных анализов.*

При лечении цефтриаксоном у больных могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными методами, поэтому в ходе терапии цефтриаксоном глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

Цефтриаксон может вызывать недостоверное снижение показателей гликемии, полученных с помощью некоторых устройств мониторинга содержания глюкозы в крови. См. указания в руководстве по применению используемого устройства. При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Тошнота, рвота и диарея.

### *Лечение*

Избыточно высокие концентрации цефтриаксона в плазме не могут быть понижены с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. Для лечения случаев передозировки рекомендованы симптоматические меры. Специфического антидота нет.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении больших доз цефтриаксона и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось.

Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоринами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови.

Употребление алкоголя после введения препарата Цефтриаксон Каби не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспоринам.

Пробенецид не влияет на выведение препарата Цефтриаксон Каби.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата Цефтриаксон Каби для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов.

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешении препарата Цефтриаксон Каби и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Цефтриаксон Каби одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Цефтриаксон Каби и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция проведены два исследования in vitro: одно с использованием плазмы крови

взрослого человека, другое – плазмы пуповинной крови новорожденного. Были проанализированы различные комбинации цефтриаксона с исходной концентрацией до 1мМ (максимальная концентрация, которую достигает цефтриаксон *in vivo* при инфузионном введении 2 г препарата в течение не менее 30 мин) и кальция с исходной концентрацией до 12 мМ (48 мг/дл). Снижение концентрации цефтриаксона в плазме наблюдалось при использовании кальция в концентрации 6 мМ (24 мг/дл) и выше для плазмы взрослого человека и в концентрации 4 мМ (16 мг/дл) и выше для плазмы новорожденного, что свидетельствует о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

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

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии цефтриаксоном повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Цефтриаксон Каби.

Существует синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

### **Особые указания**

#### *Реакции гиперчувствительности*

Как и при применении других  $\beta$ -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цефтриаксон Каби необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Цефтриаксон Каби необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

### *Содержание натрия*

В 1 г препарата Цефтриаксон Каби содержится 3.6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

### *Гемолитическая анемия*

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении цефтриаксоном возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

### *Диарея, вызванная Clostridium difficile*

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

### *Суперинфекции*

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции.

### *Изменения протромбинового времени*

У пациентов, получавших цефтриаксон описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с недостаточностью витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во

время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии.

#### *Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона*

Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для инфузий на различных участках. Теоретически на основании расчета 5-ти периодов полувыведения цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона для внутримышечного введения с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приема) отсутствуют. После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после завершения или прекращения терапии цефтриаксоном. В случае, если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата принимается лечащим врачом и должно основываться на индивидуальной оценке пользы и риска.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, препарат Цефтриаксон Каби не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Панкреатит*

У больных, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивающегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное



питание. При этом нельзя исключить пусковую роль в развитии панкреатита образовавшихся под влиянием цефтриаксона преципитатов в желчных путях.

#### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность препарата Цефтриаксон Каби у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Препарат Цефтриаксон Каби нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Длительное лечение*

При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

#### *Мониторинг анализа крови*

При длительном лечении следует проводить полный анализ крови

#### *Серологические исследования*

При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом).

### **Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако во время терапии препаратом Цефтриаксон Каби следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Порошок для приготовления раствора для инфузий 2000 мг.

По 2000 мг активного вещества в стеклянном флаконе для инфузий вместимостью 50 мл, укупоренном резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой для

контроля первого вскрытия. 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С в защищённом от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

По рецепту врача.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**  
Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия.

### **Производитель**

Лабесфал Лабораториос Алмиро, С.А.

Лагедо, 3465-157 Сантьяго де Бестейрос, Португалия

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Фрезениус Каби»  
125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9.

тел. (495) 970-81-62

[www.fresenius-kabi.ru](http://www.fresenius-kabi.ru)

Представитель фирмы  
Менеджер по регистрации



О.Ю. Звонарева

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП 000127260216

Согласовано  
Прошито и пронумеровано и скреплено  
печатью 18 листа(ов).  
Должность, ФИО Таланова Т.А.  
– специалист по регистрации  
(подпись)

М.П.  
20 16 года

