

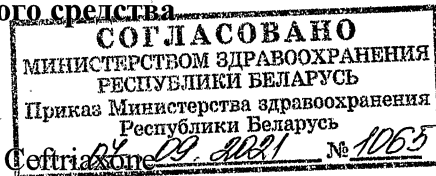
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Цефамед-Риб / Cefamed-Reb

Международное непатентованное название: Цефтриаксон / Ceftriaxone



Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения 500 мг и 1000 мг.

Описание: почти белый или желтоватый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен.

Состав

1 флакон лекарственного средства с дозировкой 500 мг содержит:

активное вещество: цефтриаксон (в виде цефтриаксона натрия) – 500,0 мг.

1 флакон лекарственного средства с дозировкой 1000 мг содержит:

активное вещество: цефтриаксон (в виде цефтриаксона натрия) – 1000,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Цефалоспорины третьего поколения. Код АТХ: J01DD04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран микроорганизмов. Цефтриаксон ацетирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая, таким образом, перекрестную сшивку пептидогликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной мембраны бактерий.

Цефтриаксон активен *in vitro* в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Цефтриаксон характеризуется очень большой устойчивостью к большинству β -лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориноз) грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Цефтриаксон обычно проявляет активность в отношении таких микроорганизмов, как: *грамположительные аэробные:* *Staphylococcus aureus** (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococci* коагулазоотрицательные* (метициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (группа А), *Streptococcus agalactiae* (группа В), *Streptococci* группы Viridians; *граммотрицательные аэробные:* *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitis*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Treponema pallidum*.

Виды, у которых может появиться приобретенная устойчивость: *грамположительные аэробные:* *Staphylococcus epidermidis***, *Staphylococcus haemolyticus***, *Staphylococcus hominis***; *граммотрицательные аэробные:* *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli****, *Klebsiella pneumoniae****, *Klebsiella oxytoca****, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*; *анаэробные:* *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*.

К лекарственному средству *устойчивы:* *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

*метициллин-устойчивые штаммы устойчивы к цефтриаксону; **устойчивы в более 50% случаев, по крайней мере в одном регионе; ***штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра всегда устойчивы.

Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи

Как и в случае других бета-лактамов, фармакокинетико-фармакодинамический индекс, демонстрирующий наилучшую корреляцию с эффективностью *in vivo*, показывает процент от интервала дозирования, в течение которого несвязанная концентрация цефтриаксона остается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для отдельных видов-мишеней (т.е. % T>МИК).

Фармакокинетика

Всасывание

После в/в болюсного введения цефтриаксона 500 мг и 1000 мг средние пиковые концентрации цефтриаксона в плазме крови составляют 120 мг/л и 200 мг/л соответственно. После в/в инфузии цефтриаксона 500 мг, 1000 мг, 2 г концентрации цефтриаксона в плазме крови составляют 80 мг/л, 150 мг/л и 250 мг/л соответственно. С последующим в/м введением цефтриаксона его концентрация в плазме крови составляет половину от полученных значений после в/в введения идентичной дозы лекарственного средства. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного в/м введения 1000 мг лекарственного средства составляет 81 мг/мл и достигается через 2-3 ч. Площади под кривыми время-концентрация в плазме крови после в/в и в/м введения одинаковы.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7 - 12 л.

Цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма (в т.ч. легкие, сердце, желчные пути, печень, миндалины, среднее ухо и слизистую носа, кости, а также спинномозговую, плевральную и синовиальную жидкости и секрет предстательной железы) и его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций. При повторном введении цефтриаксона значение C_{max} возрастает на 8 - 15 %; равновесное состояние C_{max} достигается в течение 48 - 72 часов в зависимости от способа введения.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает в мозговые оболочки. Проницаемость мозговых оболочек для цефтриаксона максимальна, когда они воспалены. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости составляет 25 % от концентрации в плазме крови, при отсутствии менингита - 2 %. Пик концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается приблизительно через 4 - 6 часов после в/в введения. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко в низких концентрациях.

Связывание с белками

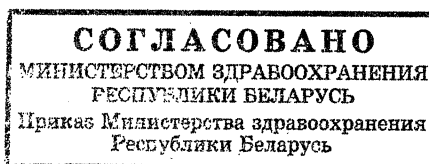
Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с ростом концентрации, например, снижаясь с 95 % при концентрации в плазме крови менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л. Благодаря низкой концентрации альбумина в тканевой жидкости доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме крови.

Метаболизм

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

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равен 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменном виде с мочой и 40-50 % - в неизменном виде с желчью. Период полувыведения составляет у взрослых около 8 ч.



Линейность/нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона имеет нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях лекарственного средства, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы. Нелинейность обусловлена насыщением связывающих белков плазмы, и поэтому она наблюдается для общей концентрации цефтриаксона в плазме, но не для свободного (несвязанного) цефтриаксона.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У новорожденных период полувыведения цефтриаксона более продолжительный. У грудных детей в первые 14 дней жизни период полувыведения цефтриаксона может быть увеличен за счет таких факторов как снижение клубочковой фильтрации и изменение связывающей функции белка. У детей период полувыведения цефтриаксона меньше, чем у новорожденных и взрослых. Общий плазменный клиренс и объем распределения цефтриаксона у детей больше, чем у взрослых.

При нарушении функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения, даже у пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности. Относительно незначительное увеличение периода полувыведения при почечной недостаточности объясняется компенсаторным увеличением непочечного клиренса, что вызвано снижением связывания с белками и приводит, соответственно, к увеличению непочечного клиренса общего цефтриаксона (связанного и свободного).

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения цефтриаксона не увеличивается благодаря компенсаторному увеличению почечного клиренса. Это так же вызвано увеличением в крови свободной фракции цефтриаксона, что приводит к наблюдаемому парадоксальному увеличению общего клиренса лекарственного средства и увеличению объема распределения.

У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет средний период полувыведения цефтриаксона обычно в 2-3 раза больше, чем у молодых пациентов.

Данные по доклинической безопасности

Исследования на животных свидетельствуют о том, что высокие дозы кальциевой соли цефтриаксона приводят к образованию конкрементов и осадков в желчном пузыре собак и обезьян, которые оказались обратимыми. Исследования на животных не выявили репродуктивной и генотоксичности. Исследования канцерогенности цефтриаксона не проводились.

Показания к применению

Цефамед-Реб показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей, начиная с момента рождения:

- бактериальный менингит;
- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония;
- острый средний отит;
- интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- инфекции костей и суставов;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- гонорея;
- сифилис;
- бактериальный эндокардит.

Цефамед-Реб может применяться для:

- лечения обострения хронической обструктивной болезни легких у взрослых;
- лечения Лайм-боррелиоза (в ранних (II стадия) и поздних (III стадия) периодах болезни) у взрослых и детей, включая новорожденных с 15-дневного возраста;
- предоперационной профилактики хирургических инфекций;

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

- лечения нейтропенической лихорадки предположительно бактериальной этиологии;
- лечения бактериемии, вызванной или предположительно вызванной какой-либо из выше перечисленных инфекций.

Цефамед-Реб следует применять совместно с другими антибактериальными средствами, когда возможные причинные бактерии не попадают в спектр его действия (см. раздел «Меры предосторожности»).

Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные стандарты и протоколы) по надлежащему использованию антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Доза лекарственного средства зависит от типа, локализации и тяжести инфекции, чувствительности возбудителя, от возраста пациента и состояния функций его печени и почек.

Лекарственное средство вводят в/м или в/в (струйно или капельно).

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет с массой тела 50 кг и более:

Доза	Частота	Показания
1-2 г	Один раз в сутки	Госпитальная пневмония, обострение хронической obstructивной болезни легких, интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекционно - воспалительные заболевания мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
2 г	Один раз в сутки	Госпитальная пневмония, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов
2-4 г	Один раз в сутки	Нейтропеническая лихорадка, обусловленная бактериальной инфекцией, бактериальный эндокардит, бактериальный менингит

В случаях бактериемии следует назначать максимальную рекомендованную дозу.

При назначении дозы более 2 г в сутки суточная доза может быть разделена на два введения (каждые 12 часов).

Особенности применения лекарственного средства по отдельным показаниям для взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела ≥ 50 кг)

Для лечения *острого отита* необходимо введение дозы 1-2 г внутримышечно однократно. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Для лечения *гонореи* рекомендуемая однократная доза составляет 500 мг внутримышечно.

Для лечения *сифилиса* рекомендуемая доза составляет 500 мг-1000 мг один раз в сутки (до 2 г один раз в сутки в случае *нейросифилиса*) в течение 10-14 дней, однако рекомендации по дозированию в подобных случаях основаны на ограниченных данных. Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные стандарты и протоколы) по лечению сифилиса.

Для лечения *диссеминированного боррелиоза Лайма (в ранних (II стадия) и поздних (III стадия) периодах болезни)* рекомендованная доза составляет 2 г один раз в сутки в течение 14 - 21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные стандарты и протоколы) по лечению диссеминированного боррелиоза Лайма.

Для *предоперационной профилактики инфекций* рекомендуется введение дозы 2 г однократно до операции.

Дети в возрасте от 15 дней до 12 лет с массой тела менее 50 кг:

Доза	Частота	Показания
50-80 мг/кг	Один раз в сутки	Интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), внебольничная и госпитальная пневмония

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

50-100 мг/кг (максимум 4 г)	Один раз в сутки	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, нейтропеническая лихорадка, обусловленная бактериальной инфекцией
80-100 мг/кг (максимум 4 г)	Один раз в сутки	Бактериальный менингит
100 мг/кг (максимум 4 г)	Один раз в сутки	Бактериальный эндокардит

В случаях бактериемии следует назначать максимальную рекомендованную дозу.

При назначении дозы более 2 г в сутки суточная доза может быть разделена на два введения (каждые 12 часов).

Особенности применения лекарственного средства по отдельным показаниям для детей до 12 лет (с массой тела < 50 кг)

Для лечения *острого отита* необходимо введение дозы 50 мг/кг внутримышечно однократно. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 3 дней.

Для лечения *сифилиса*, включая *нейросифилис*, рекомендованная доза составляет 75-100 мг/кг (максимум 4 г) один раз в сутки в течение 10-14 дней, однако рекомендации по дозированию в подобных случаях основаны на ограниченных данных. Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные стандарты и протоколы) по лечению сифилиса.

Для лечения *диссеминированного боррелиоза Лайма (в ранних (II стадия) и поздних (III стадия) периодах болезни)* рекомендованная доза составляет 50-80 мг/кг один раз в сутки в течение 14-21 дня. Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные стандарты и протоколы) по лечению диссеминированного боррелиоза Лайма.

Для *предоперационной профилактики инфекций* рекомендуется введение дозы 50-80 мг/кг однократно до операции.

Детям с массой тела 50 кг и более назначают дозы для взрослых

Новорожденные в возрасте от 0 до 14 дней:

<i>Доза</i>	<i>Частота</i>	<i>Показания</i>
20-50 мг/кг	Один раз в сутки	Интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные инфекционно - воспалительные заболевания мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), внебольничная и госпитальная пневмония, инфекции костей и суставов, нейтропеническая лихорадка, обусловленная бактериальной инфекцией
50 мг/кг	Один раз в сутки	Бактериальный эндокардит, бактериальный менингит

В случаях бактериемии следует назначать максимальную рекомендованную дозу. Максимальная суточная доза составляет 50 мг/кг.

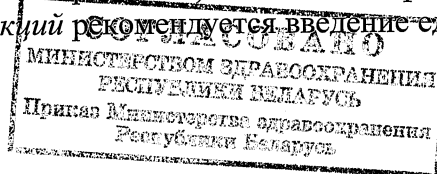
Цефамед-Реб противопоказан недоношенным детям до 41 недели постконцептуального возраста (гестационный возраст + хронологический возраст).

Особенности применения лекарственного средства по отдельным показаниям для новорожденных детей в возрасте 0 - 14 дней

Для лечения *острого отита* необходимо введение дозы 50 мг/кг внутримышечно однократно.

Для лечения *сифилиса*, включая *нейросифилис*, рекомендованная доза составляет 50 мг/кг один раз в сутки в течение 10-14 дней, однако рекомендации по дозированию в подобных случаях основаны на ограниченных данных. Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные стандарты и протоколы) по лечению сифилиса.

Для *предоперационной профилактики инфекций* рекомендуется введение единичной дозы



20-50 мг/кг однократно до операции.

Продолжительность лечения устанавливают индивидуально. После нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя введение Цефамеда-Реб следует продолжать еще в течение минимум 48-72 ч.

Пациентам *пожилого возраста* следует вводить обычные дозы без поправок на возраст при нормальном функционировании печени и почек.

Пациентам с легким и умеренным *нарушением функции печени* нет необходимости в коррекции дозы цефтриаксона при условии нормальной функции почек. Исследования по применению лекарственного средства у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

Пациентам с *нарушением функции почек* нет необходимости в коррекции дозы цефтриаксона при условии, что функция печени не нарушена. В случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин) доза цефтриаксона не должна превышать 2 г в сутки. У пациентов, находящихся на диализе, дополнительное введение лекарственного средства после процедуры диализа не требуется. Цефтриаксон не выводится путем перитонеального диализа или гемодиализа. Необходим клинический контроль безопасности и эффективности лекарственного средства.

Пациентам с *тяжелой печеночной и почечной недостаточностью* необходим клинический контроль безопасности и эффективности лекарственного средства.

Правила приготовления и введения растворов

Цефамед-Реб может вводиться в виде инъекций (внутримышечных и внутривенных) или инфузий согласно следующим указаниям по приготовлению и введению раствора:

Внутримышечные инъекции: для приготовления раствора для внутримышечного введения содержимое флакона Цефамеда-Реб (500 мг или 1000 мг) растворяют в 2 мл или 3,5 мл растворителя соответственно (воды для инъекций). Восстановленный раствор должен быть прозрачным, светло-желтого цвета, без механических включений.

Вводят глубоко внутримышечно. Рекомендуется вводить не более 1000 мг в одно место. Дозы свыше 1000 мг делят и вводят в несколько мест. Дозы свыше 2 г рекомендуется вводить внутривенно. Внутримышечное введение следует использовать, когда внутривенный способ введения невозможен или является менее подходящим для пациента.

Внутривенные инъекции: концентрация раствора для внутривенных инъекций – 100 мг/мл. Для приготовления раствора для внутривенных инъекций содержимое флакона Цефамеда-Реб (500 мг или 1000 мг) растворяют в 5 мл или 10 мл воды для инъекций. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, светло-желтого цвета, без механических включений.

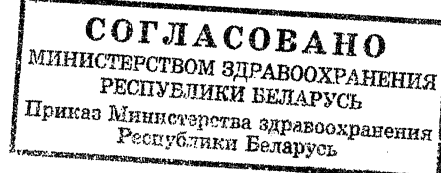
Вводят внутривенно (предпочтительно в крупные вены) медленно в течение 5 минут.

Внутривенные инфузии: концентрация раствора для внутривенных инфузий – 50 мг/мл. Для приготовления раствора для внутривенных инфузий содержимое флакона Цефамеда-Реб (500 мг или 1000 мг) растворяют в 10 мл или 20 мл воды для инъекций. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, светло-желтого цвета, без механических включений.

Вводят в течение, по крайней мере, 30 мин (предпочтительный вариант).

Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у детей до 12 лет должны вводиться путем инфузии. У новорожденных внутривенные инфузии должны длиться не менее 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии.

По причине возможной несовместимости не допускается использование кальцийсодержащих растворов для разведения цефтриаксона. Нельзя в качестве растворов для разведения использовать такие кальцийсодержащие растворы, как раствор Рингера или Гартмана. Результат взаимодействия может привести к образованию нерастворимых соединений. Цефамед-Реб и кальцийсодержащие растворы для внутривенного введения, включая содержащие кальций растворы для парентерального питания, не должны смешиваться или назначаться одновременно пациентам вне зависимости от возраста, в том числе с использованием различных систем для инфузионного введения.



Для предоперационной профилактики хирургических инфекций цефтриаксон следует вводить за 30-90 минут до операции.

Побочное действие

Наиболее часто сообщалось о таких побочных реакциях на цефтриаксон: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение концентрации печеночных ферментов. Для определения частоты нежелательных реакций при применении цефтриаксона были взяты данные из клинических исследований. Частота определялась следующим образом: очень часто $\geq 1/10$; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: нечасто - микоз половых путей, редко - псевдомембранозный колит, частота неизвестна* - суперинфекция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение тромбопластинового времени; нечасто - гранулоцитопения, анемия, коагулопатия; частота неизвестна* - гемолитическая анемия**, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна* - анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность**, реакция Яриша-Герксхаймера.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение; частота неизвестна - судороги**.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: частота неизвестна* - вестибулярное головокружение.

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

Желудочно-кишечные нарушения: часто - диарея**, неоформленный стул; нечасто - тошнота, рвота; частота неизвестна* - панкреатит, стоматит, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности печеночных ферментов; частота неизвестна* - образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре**, ядерная желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; нечасто - зуд; редко - крапивница; частота неизвестна* - синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, DRESS-синдром.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - гематурия, глюкозурия; частота неизвестна* - олигурия, образование преципитатов в почках (обратимое).

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

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - увеличение концентрации креатинина в крови; частота неизвестна* - ложноположительный результат пробы Кумбса* ложноположительный результат пробы на галактоземию**, ложноположительный результат при определении глюкозы в моче неферментными методами**.

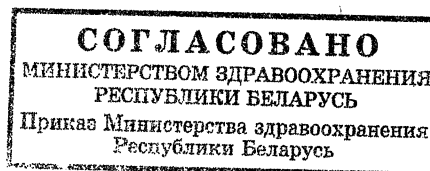
*По данным пострегистрационных сообщений. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции пациентов неопределенного размера, не представляется возможным достоверно оценить их частоту, следовательно, ее можно отнести к категории «частота не известна».

** См. раздел «Меры предосторожности».

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Случаи диареи после применения цефтриаксона могут быть связаны с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*. Тактика лечения должна включать введение адекватного количества



жидкости и электролитов для восстановления водно-электролитного баланса (см. раздел «Меры предосторожности»).

Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона

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

Зарегистрированы случаи образования преципитатов в почках, преимущественно у детей старше 3 лет, получавших большие суточные дозы препарата (> 80 мг/кг/сутки), или при кумулятивной дозе свыше 10 г и имевших дополнительные факторы риска (ограниченное употребление жидкости, дегидратация, ограничение подвижности, постельный режим). Образование преципитатов может сопровождаться симптомами или быть асимптомным, может приводить к почечной недостаточности и анурии. Исчезают после прекращения применения цефтриаксона.

Зарегистрированы случаи образования преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре, преимущественно у пациентов, которым препарат вводили в дозах, превышающих стандартную рекомендованную дозу. У детей, по данным проспективных исследований цефтриаксона, частота образования преципитатов при внутривенном введении была вариативной - в некоторых исследованиях более 30 %. При медленном введении препарата (в течение 20-30 минут) частота образования преципитатов снижалась. Образование преципитатов обычно протекает бессимптомно, но в редких случаях возникали такие клинические симптомы как боль, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. После прекращения применения цефтриаксона образование преципитатов обычно обратимо (см. раздел «Меры предосторожности»).

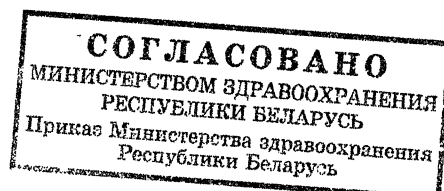
Сообщение, о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <http://www.rceth.by> или на сайт www.rebpharma.by).

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефтриаксону и другим антибиотикам группы цефалоспоринов или к какому-либо из вспомогательных компонентов лекарственного средства.
- Тяжелая форма гиперчувствительности в анамнезе (например, анафилактические реакции) к другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).
- Цефтриаксон противопоказан:
 - недоношенным новорожденным с постконцептуальным возрастом до 41 недели (гестационный возраст+постнатальный возраст)*;
 - доношенным новорожденным (в возрасте до 28 дней):



- с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом (при этих состояниях связывание билирубина с белками крови снижается)*;
- если требуется (или может потребоваться) внутривенное введение кальция или кальцийсодержащих лекарственных средств из-за риска осаждения кальциевых солей цефтриаксона.

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

Передозировка

Возможные симптомы: тошнота, рвота и диарея.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не снижают сывороточную концентрацию цефтриаксона и не могут использоваться при передозировке. Специфический антидот отсутствует.

Лечение: симптоматическая терапия.

Меры предосторожности

Рекомендуемые дозы не должны превышать.

Реакции гиперчувствительности: до начала терапии Цефамедом-Реб следует тщательно оценить анамнез пациента относительно наличия сведений о случаях развития реакций гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, или другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) (см. раздел «Противопоказания»). С осторожностью применять цефтриаксон у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие бета-лактамы антибиотиков.

При назначении цефтриаксона, как и при приеме других бета-лактамов антибиотиков, следует учитывать возможный риск развития анафилактического шока (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития анафилактических реакций следует незамедлительно прекратить введение Цефамеда-Реб и предпринять меры по купированию шока.

Были зарегистрированы отдельные случаи тяжелых кожных побочных реакций (например, синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз), однако частота этих событий не известна (см. раздел «Побочное действие»).

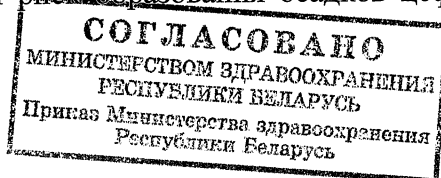
Острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром: распространенная сыпь, высокая температура тела, повышение уровня ферментов печени, изменения со стороны крови (эозинофилия), увеличение лимфатических узлов и поражение других органов), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, были зарегистрированы в связи с лечением цефтриаксоном.

Если возникают такие реакции, применение цефтриаксона следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативную терапию.

Реакция Яриша-Герксхаймера

У некоторых пациентов с инфекциями, вызванными спирохетами, может наблюдаться реакция Яриша-Герксхаймера (жар, озноб, головная боль, боль в мышцах и кожная сыпь) вскоре после начала лечения цефтриаксоном. Реакция обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться симптоматическим лечением. При возникновении такой реакции лечение антибиотиками прекращать нельзя.

Взаимодействие с кальцийсодержащими растворами: были описаны случаи отложения нерастворимых солей цефтриаксона кальция в тканях легких и почках у недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте менее 1 месяца, имевшие летальный исход. По крайней мере, в одном из этих случаев цефтриаксон и кальций вводили в разное время и по разным системам для внутривенного введения. В имеющихся научных данных нет сообщений о подтвержденных случаях образования внутрисосудистых осадков у пациентов, кроме новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или любые другие содержащие кальций лекарственные средства. Исследования *in vitro* показали, что новорожденные имеют повышенный риск образования осадков цефтриаксона



кальция по сравнению с пациентами других возрастных групп. Для пациентов любого возраста не следует использовать в качестве растворителей при разведении цефтриаксона для внутривенного введения кальцийсодержащие растворы (например, раствор Рингера и раствор Гартмана) или вводить одновременно с цефтриаксоном другие кальцийсодержащие растворы, даже при использовании различных венозных доступов. Тем не менее, всем пациентам старше 28-дневного возраста, допускается введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов последовательно один за другим, при условии, что инфузионная система тщательно промывается физиологическим раствором между введениями во избежание выпадения осадка. У пациентов, требующих длительной инфузии кальцийсодержащего парентерального питания, лечащим врачом должен быть рассмотрен вариант об использовании альтернативных антибактериальных средств, для которых вероятность выпадения осадка отсутствует.

Если нет возможности отказа от использования цефтриаксона у пациента, требующего непрерывного питания, растворы парентерального питания и цефтриаксона, можно вводить одновременно, но с помощью различных внутривенных систем в различные венозные доступы. Другой вариант, введение раствора парентерального питания приостановить на время введения цефтриаксона и тщательно промыть инфузионную систему между введениями двух растворов.

Колит/избыточный рост нечувствительных микроорганизмов: при проведении терапии цефтриаксоном возможно развитие грибковой, дрожжевой или иной суперинфекции, вызываемой резистентными к антибиотику микроорганизмами. Сообщалось о редких случаях развития антибиотик-ассоциированного колита и псевдомембранозного колита, как результата персистенции *Clostridium difficile*, на фоне лечения цефтриаксоном. Исходя из этого, следует учесть возможность развития данного осложнения при возникновении у пациента тяжелой диареи во время или после окончания курса лечения цефтриаксоном. В этих случаях не следует применять средства, которые подавляют перистальтику кишечника.

Иммунологически опосредованная гемолитическая анемия: наблюдались случаи развития иммунологически опосредованной гемолитической анемии у пациентов на фоне лечения цефалоспоридами, включая цефтриаксон. Описаны тяжелые случаи гемолитической анемии у взрослых пациентов и детей, включая случаи с летальным исходом. Если у пациента на фоне лечения цефтриаксоном развивается анемия, следует оценить вероятность ее развития на фоне применения цефалоспоринового антибиотика и прекратить его введение до установления этиологии анемии.

Применение в педиатрии: безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, младенцев и детей доказаны в терапевтических дозах, описанных в разделе «Способ применения и дозы».

Исследования показали, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из мест связывания с сывороточным альбумином. Исходя из этого, цефтриаксон противопоказан доношенным и недоношенным новорожденным детям из группы риска по развитию билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Длительная терапия: во время длительного лечения рекомендуется регулярно контролировать полный общий анализ крови.

Тяжелые нарушения функций печени и почек: при наличии у пациента тяжелых нарушений функций почек или печени, следует руководствоваться особыми рекомендациями по дозировке и проведению терапии Цефамедом-Реб (см. раздел «Способ применения и дозы»). Рекомендуется проводить мониторинг безопасности и эффективности применения препарата.

Влияние на лабораторные тесты: Возможны ложноположительные результаты пробы Кумбса. Также применение цефтриаксона может привести к ложноположительному результату при определении галактоземии.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Неферментативные методы определения глюкозы в моче могут дать ложноположительные результаты. Определение глюкозы в моче во время применения цефтриаксона должно проводиться ферментативно.

Содержание натрия: В 500 мг Цефамеда-Реб содержится около 41,5 мг натрия (основной компонент поваренной/столовой соли), что составляет около 2% от рекомендуемого максимального суточного потребления 2 г натрия для взрослого человека. В 1000 мг Цефамеда-Реб содержится около 83,03 мг натрия (основной компонент поваренной/столовой соли), что составляет около 4,1% от рекомендуемого максимального суточного потребления 2 г натрия для взрослого человека.

Билиарный литиаз: если при ультразвуковом исследовании (эхографии) наблюдаются затемнения, следует оценить вероятность выпадения в осадок соли цефтриаксона кальция. Затемнения, ошибочно принимаемые за камни в желчном пузыре, обнаруживаются на эхограммах желчного пузыря чаще при применении доз цефтриаксона 1000 мг в сутки и более. Особую осторожность следует соблюдать при применении цефтриаксона в педиатрической практике. Такой преципитат исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном. Преципитаты цефтриаксона кальция редко ассоциируются с симптомами. В симптоматических случаях рекомендуется проводить консервативное лечение и рассмотреть целесообразность отмены терапии цефтриаксоном на основании специальной оценки соотношения пользы и риска.

Билиарный стаз: у пациентов, получавших цефтриаксон, были зарегистрированы случаи панкреатита, возможно, вызванного непроходимостью жёлчных путей, (см. раздел «Побочное действие»). У большинства пациентов присутствовали факторы риска билиарного стаза и билиарного сладжа, например, предшествующая основная терапия, тяжелое заболевание и полное парентеральное питание. Не следует исключать триггерный фактор или кофактор образования желчных преципитатов вследствие применения цефтриаксона.

Нефролитиаз: были зарегистрированы случаи обратимого нефролитиаза, который исчезал после отмены цефтриаксона (см. раздел «Побочное действие»). В симптоматических случаях необходимо ультразвуковое исследование (эхография). Решение о применении цефтриаксона у пациентов с нефролитиазом или гиперкальциемией в анамнезе должно приниматься врачом на основании специальной оценки соотношения пользы и риска.

Антибактериальный спектр действия

Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериального действия и может быть непригодным в качестве единственного препарата для лечения некоторых видов инфекций, за исключением случаев, когда возбудитель уже подтверждён (см. раздел «Способ применения и дозы»). При полимикробных инфекциях, когда предполагаемые возбудители включают микроорганизмы, резистентные к цефтриаксону, необходимо рассмотреть возможность применения дополнительных антибиотиков.

Применение во время беременности и кормления грудью

Беременность: цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Данные об использовании цефтриаксона у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных цефтриаксон не оказывал прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на развитие эмбриона/плода, на перинатальное и послеродовое развитие. Исходя из этого, применение цефтриаксона при беременности возможно, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, особенно в первом триместре.

Период грудного вскармливания: цефтриаксон экскретируется в молоко в низких концентрациях и в терапевтических дозах никакого эффекта на грудное вскармливание не ожидается. Тем не менее, нельзя исключать возможный риск развития диареи или грибковой инфекции слизистых оболочек. Необходимо принимать во внимание возможность сенсбилизации. Следует либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, учитывая преимущество грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность: исследования не показали никаких признаков неблагоприятного воздействия на фертильность мужчин или женщин.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения цефтриаксоном могут возникнуть нежелательные эффекты (например, головокружение), которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или работе с механизмами.

Дети

Препарат применяют детям в соответствии с дозами, указанными в разделе «Способ применения и дозы».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Кальцийсодержащие лекарственные средства: для приготовления растворов цефтриаксона для внутривенного введения из порошка, содержащегося во флаконах, или для дальнейшего разведения приготовленного раствора, нельзя использовать кальцийсодержащие растворители, такие как, раствор Рингера или раствор Гартмана, из-за возможности образования осадка. Также, теоретически возможно образование осадка вследствие взаимодействия цефтриаксона и кальция при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими инфузионными растворами в одном венозном доступе. Цефтриаксон не следует вводить одновременно с кальцийсодержащими внутривенными растворами, в том числе в виде непрерывных инфузий кальцийсодержащих растворов, таких как растворы для парентерального питания через Y-соединения. Однако цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить пациентам, за исключением новорожденных, последовательно друг за другом, если инфузионные системы тщательно промывать между введениями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослых и пуповинной крови новорожденных показали, что новорожденные подвержены повышенному риску выпадения осадка вследствие взаимодействия цефтриаксона с кальцием.

Пероральные антикоагулянты: совместное применение цефтриаксона с пероральными антикоагулянтами (лекарственные средства группы антивитамин К) может усилить их действие и увеличить риск кровотечений. Рекомендуется частый контроль Международного нормализованного отношения (МНО) и соответствующий подбор дозы лекарственных средств группы антивитамин К, как во время, так и после окончания терапии цефтриаксоном.

Аминогликозиды: имеются противоречивые данные о возможном повышении нефротоксичности аминогликозидов при их одновременном применении с цефалоспоридами. В таких случаях необходим строгий клинический мониторинг уровней аминогликозидов (и функции почек).

Хлорамфеникол: в исследовании *in vitro* при применении комбинации хлорамфеникола и цефтриаксона наблюдались антагонистские эффекты. Их клиническая значимость неизвестна.

Не поступало сообщений о взаимодействии между цефтриаксоном и пероральными кальцийсодержащими лекарственными средствами, а также о взаимодействии между цефтриаксоном при его внутримышечном введении и кальцийсодержащими лекарственными средствами при их внутривенном или пероральном введении.

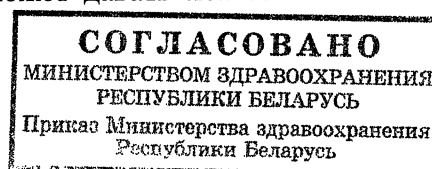
Сильнодействующие диуретики: при одновременном применении больших доз цефтриаксона и сильнодействующих диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось.

Одновременное применение пробенецида не уменьшает элиминацию цефтриаксона.

Влияние на результаты лабораторных тестов:

У пациентов, проходящих лечение цефтриаксоном, могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Как и другие антибиотики, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию.



Ложноположительный результат может быть также получен при неферментативном определении глюкозы в моче. По этой причине для определения уровня глюкозы в моче во время терапии цефтриаксоном следует использовать ферментативные методы.

Несовместимость

Согласно литературным данным, цефтриаксон несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами и лабеталолом.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при температуре от 2°C до 8°C или в течение 6 часов при температуре от 15°C до 25°C.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

500 мг или 1000 мг лекарственного средства во флаконах из прозрачного стекла класса III, закупоренных пробкой из бромбутилкаучука и обкатанных колпачком «флип-офф» с бесцветной пластиковой частью.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Риб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

