

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

Цеф III® + Лидо

Международное непатентованное название

Цефтриаксон

Лекарственная форма, дозировка

порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций,
1.0 г, в комплекте с растворителем (лидокаина гидрохлорид, раствор для
инъекций 1 % – 3.5 мл)

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты системного использования.
Антибактериальные препараты системного применения. Бета-лактамы
антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины третьего поколения.
Цефтриаксон
код АТХ J01DD04

Показания к применению

Инфекции, вызванные патогенами, чувствительными к цефтриаксону

- бактериальный менингит
- инфекции дыхательных путей, в особенности пневмонии, а также
инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных
протоков и желудочно-кишечного тракта)
- осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей (включая
пиелонефрит)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи и раневые инфекции
- инфекции половых органов, включая гонорею
- сепсис
- диссеминированный Лайм-боррелиоз (стадии II и III) у взрослых
пациентов и детей, включая новорожденных старше 15 дней

– инфекции у пациентов с ослабленной иммунной защитой

Периоперационная профилактика инфекций при операциях на желудочно-кишечном тракте, желчных протоках, урогенитальной и гинекологической областях, но только в случае потенциального или определенного заражения. Необходимо соблюдать официальные рекомендации по надлежащему использованию антибиотиков, в частности рекомендации по их применению для предотвращения роста антибиотикорезистентности.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону, цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к бета-лактамам антибактериальным препаратам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.
- гиперчувствительность к растворителю – лидокаину. Перед проведением внутримышечной инъекции цефтриаксона с использованием лидокаина, необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Известная повышенная чувствительность к активному веществу лидокаину или другим местным анестетикам анилидного типа.

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

- нарушения сердечной проводимости.
- острая декомпенсированная сердечная недостаточность.
- недоношенные новорожденные в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и постнатальный возраст).
- новорожденные с гипербилирубинемией, ввиду риска развития билирубиновой энцефалопатии по причине вытеснения билирубина из связи с сывороточным альбумином под влиянием цефтриаксона.
- новорожденные и кальцийсодержащие растворы: препарат Цеф III® + Лидо противопоказан новорожденным (в возрасте до 28 дней), которым требуется или может потребоваться внутривенное введение кальцийсодержащих растворов, включая продолжительные инфузии кальцийсодержащих препаратов, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в легких и почках, приводящего к летальному исходу.

Зарегистрировано несколько случаев летальных исходов у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы, при этом в легких и почках при аутопсии обнаруживались преципитаты. В некоторых из этих случаев использовалась одна и та же инфузионная линия для введения препарата цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов, в других случаях в инфузионной линии был обнаружен осадок. Сообщалось по

крайней мере об одном неонатальном летальном исходе, когда цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы вводили в разное время и через разные инфузионные линии; при аутопсии преципитатов обнаружено не было. Подобных сообщений в отношении других возрастных категорий пациентов, кроме новорожденных, не поступало.

Необходимые меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других бета-лактамов антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цеф III® + Лидо необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Цеф III® + Лидо необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамовым антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении Цеф III® + Лидо у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамовым антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Реакции гиперчувствительности (вплоть до анафилактического шока) могут быть вызваны лидокаином.

Тяжелые кожные лекарственные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная экзантема с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), многоформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), были зарегистрированы у пациентов, получавших бета-лактамовые антибиотики, включая цефтриаксон. Реакции гиперчувствительности могут также привести к синдрому Коуниса - тяжелой аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Первые симптомы таких реакций могут включать боль в груди, связанную с аллергической реакцией на бета-лактамовые антибиотики. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить прием препарата Цеф III® + Лидо и рассмотреть возможность применения альтернативной терапии.

Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами

Описаны случаи смертельных реакций с кальций-цефтриаксон осадком в легких и почках у недоношенных и полностью доношенных новорожденных в возрасте менее 1 месяца. По крайней мере один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные капельницы. По имеющимся научным данным нет сообщений о подтвержденных внутрисосудистых преципитатах у больных, кроме новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы или любые другие кальций содержащие препараты. Исследования *in vitro* показали, что новорожденные имеют повышенный риск осаждения цефтриаксон-кальция по сравнению с другими возрастными группами. У

новорожденных отмечается повышенный риск образованием осадка кальциевых солей цефтриаксона по сравнению с пациентами из других возрастных групп.

У пациентов любого возраста Цеф III® + Лидо не следует смешивать или вводить одновременно с любыми кальцийсодержащими внутривенными растворами, даже с помощью различных инфузионных систем или в различных местах инфузий. Однако, у новорожденных старше 28-дневного возраста Цеф III® + Лидо и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно один за другим, если используются инфузионные системы на различных участках, или если инфузионные системы заменяются или тщательно промываются между инфузиями физиологическим солевым раствором, чтобы избежать осаждения.

Если использование Цеф III® + Лидо считается необходимым для пациента, находящегося на непрерывной инфузии полного парентерального питания кальцийсодержащим раствором (TPN), можно вводить одновременно с помощью различных инфузионных систем и в разные места. В качестве альтернативы, инфузию раствора TPN можно остановить на время вливания цефтриаксона, а инфузионные системы промыть между растворами.

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 Цеф III® + Лидо.

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.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Цеф III® + Лидо 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 Цеф III® + Лидо, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Мониторинг анализа крови

Во время длительного лечения следует регулярно проводить развернутый анализ крови.

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

Зарегистрированы случаи развития CDAD, ассоциированные с применением почти всех антибактериальных средств, включая препарат Цеф III® + Лидо; случаи CDAD могут варьировать от легкой диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*.

C. difficile образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза CDAD. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колоноэктомии. У всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии следует рассмотреть диагноз CDAD. Необходим тщательный сбор анамнеза, поскольку сообщалось о случаях развития CDAD спустя 2 месяца после антибактериальной терапии.

При подозрении или подтверждении CDAD возможно потребуются отмена текущей, не направленной на *C. difficile*, антибиотикотерапии. При наличии клинических показаний должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкостей и электролитов, белковых и антибактериальных препаратов, эффективных в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Тяжелая почечная недостаточность

При тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется клинический контроль безопасности и эффективности. Следует соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нарушением функции почек, которые одновременно получают аминогликозиды и диуретики.

Влияние на серологическое тестирование

Лечение Цеф III® + Лидо может привести к ложноположительному тесту Кумбса. Тесты на галактоземию также могут быть ложноположительными при использовании Цеф III® + Лидо, как и при использовании других антибиотиков.

Неферментативные методы определения сахара в моче также могут дать ложноположительный результат. По этой причине во время терапии Цеф III® + Лидо сахар в моче следует определять ферментативным методом.

Цефтриаксон может вызывать ложное занижение уровня глюкозы в крови у некоторых систем мониторинга глюкозы в крови. Необходимо соблюдать инструкции по применению соответствующей измерительной системы. При необходимости следует использовать альтернативные методы исследования.

Преципитаты кальция-цефтриаксона

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в день 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 препаратом Цеф III® + Лидо. В случае если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы и риска.

Панкреатит

Случаи панкреатита, возможно билиарно-обструкционной этиологии, были зарегистрированы у пациентов, принимавших цефтриаксон. Они имели факторы риска билиарного стаза и билиарного сладжа, например, предшествующее большое лечение, тяжелая болезнь и парентеральное питание. Нельзя исключать триггеры или кофакторы в образовании преципитатов в желчных путях под влиянием препарата.

Образование почечных камней

Сообщалось о случаях образования почечных камней, которые были обратимы после прекращения приема цефтриаксона. В симптоматических случаях следует провести сонографию. Использование у пациентов с образованием почечных камней или гиперкальциурией в анамнезе должно рассматриваться врачом на основе специфической оценки польза-риск.

Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)

Вскоре после лечения цефтриаксоном у некоторых пациентов с инфекцией, вызванной спирохетами, может возникнуть реакция Яриша-Герксгеймера (JHR). Реакция обычно проходит самостоятельно, или может быть купирована симптоматическим лечением. В случае возникновения реакции, лечение антибиотиками прекращать не следует.

Энцефалопатия

Сообщалось об энцефалопатии при применении цефтриаксона, особенно у пожилых людей с тяжелой почечной недостаточностью или расстройствами центральной нервной системы. При подозрении на цефтриаксон-ассоциированную энцефалопатию (например, снижение уровня сознания, изменение психического состояния, миоклонус, судороги) следует рассмотреть вопрос о прекращении приема цефтриаксон.

Удлинение протромбинового времени

Цефтриаксон может увеличивать протромбиновое время. При подозрении на дефицит витамина К рекомендуется контроль протромбинового времени.

Суперинфекции

При длительном применении препарата Цеф III® + Лидо может возрасти число нечувствительных возбудителей. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентом. Если во время терапии развивается суперинфекция, необходимо принять соответствующие меры.

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 Цеф III® + Лидо 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).

Растворы Цеф III® + Лидо, содержащие лидокаин, следует вводить только внутримышечно. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина.

Цеф III® + Лидо разведенный в лидокаине противопоказан детям до 15 лет.

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

Раствор лидокаина нельзя вводить внутривенно.

Лидокаин

Вся информация о лидокаине, приведенная в данной информации для медицинских работников, носит общий характер и не относится конкретно к внутримышечному введению цефтриаксона.

Растворитель для внутримышечных инъекций цефтриаксона содержит местный анестетик (лидокаин). Врачи, использующие местные анестетики, должны иметь достаточный опыт и быть знакомы с диагностикой и лечением возможных побочных эффектов (включая системную токсичность) или осложнений. Необходимое оборудование и препараты для реанимации должны находиться в непосредственной близости.

Во время применения лидокаина (содержащегося в растворителе для внутримышечных инъекций) следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с миастенией, эпилепсией, нарушениями проводимости миокарда, застойной сердечной недостаточностью, брадикардией или дыхательной недостаточностью. В комбинации с препаратами, взаимодействующими с лидокаином и приводящими к повышению его биодоступности, потенцированию эффектов (например, фенитоином) или удлинению выведения (например, при печеночной или терминальной почечной недостаточности, при которой могут кумулировать метаболиты лидокаина). При введении лидокаина в мышцу возможно повышение

плазменной активности креатининфосфокиназы, что может затруднить диагностику острого инфаркта миокарда. У пациентов с порфирией применение лидокаина возможно с особой осторожностью, при тщательной оценке соотношения пользы и риска. Оптимальная сывороточная концентрация лидокаина, позволяющая избежать такой токсичности как судороги и аритмии, у новорожденных не установлена.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Не допускается использование кальцийсодержащих растворов, таких как раствор Рингера или Хартмана, для разведения препарата Цеф III® + Лидо или для дальнейшего внутривенного введения, так как может образоваться осадок. Образование осадка кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата Цеф III® + Лидо и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа.

Нельзя использовать препарат Цеф III® + Лидо 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 и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием взрослой и неонатальной плазмы из пуповинной крови показали, что новорожденные подвержены повышенному риску образования осадка кальциевых солей цефтриаксона. При одновременном использовании пероральных антикоагулянтов и препарата повышается риск дефицита витамина К и может развиваться кровотечение. Следует тщательно контролировать МНО (международное нормализованное отношение) и использовать адекватную коррекцию дозы витамина К во время и после лечения препаратом.

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

Во время исследований *in vitro* отмечались антагонистические эффекты при одновременном применении препарата с хлорамфениколом. Клиническое значение данного антагонизма неизвестно.

Бактериостатические средства могут неблагоприятно влиять на бактерицидный эффект цефалоспоринов.

Эффект, подобный дисульфираму, после приема Цеф III® + Лидо и употребления алкоголя не доказан. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразола, что может привести к непереносимости этанола и проблемам с кровотечением, как в случае с другими цефалоспорины

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии цефтриаксона для

внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (для внутривенного или перорального применения).

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

Пробенецид не влияет на выведение препарата Цеф III® + Лидо.

Взаимодействие с лидокаином

Фармакокинетические взаимодействия: Лидокаин является субстратом ферментов CYP450 CYP1A2 и CYP3A4. Поэтому метаболизм лидокаина может быть подавлен одновременным приемом ингибиторов CYP (например, итраконазола, вориконазола, флуконазола, кларитромицина, эритромицина, циметидина) и усилен одновременным приемом индукторов ферментов (например, барбитуратов, карбамазепина, фенитоина, примидона, рифампицина).

Фармакодинамические взаимодействия: Одновременное применение активных веществ, структурно родственных местным анестетикам амидного типа (например, антиаритмических средств, таких как мексилетин или токаирид), может усилить системные токсические эффекты. Поэтому внутримышечные инъекции Цеф III® + Лидо (с растворителем, содержащим лидокаин) следует с особой осторожностью назначать пациентам, получающим лечение такими препаратами.

Действие миорелаксантов может быть усилено лидокаином.

Рекомендуется также ознакомиться с краткими характеристиками лекарственных средств, назначаемых одновременно.

Специальные предупреждения

Натрий

Данный препарат Цеф III® + Лидо содержит 3,65 ммоль или 83,45 мг натрия в разовой дозе (Цеф III 1.0 г - 3,6 ммоль или 82,3 мг натрия; лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1 %, 3.5 мл - 0,05 ммоль или 1,15 мг натрия). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Беременность

Цефтриаксон

Данные о применении цефтриаксона у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Исследования животных не указывают на прямые или косвенные вредные эффекты в отношении эмбрионального/фетального, перинатального и постнатального развития. Беременным препарат следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, особенно в первом триместре, препарат Цеф III® + Лидо следует назначать только по строгим показаниям.

Лидокаин

преодолевают плацентарный барьер. Поэтому внутримышечные инъекции цефтриаксона не следует применять во время беременности (особенно в

первые три месяца). Если применение Цеф III® + Лидо абсолютно необходимо, его следует вводить без лидокаина.

Использование местных анестетиков, таких как лидокаин, во время родов может вызвать побочные эффекты у матери и/или будущего ребенка (например, брадикардию).

Кормление грудью

Цефтриаксон и лидокаин проникает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить 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.

Фертильность

Цефтриаксон

Во время исследований фертильности не отмечалось неблагоприятного воздействия на репродуктивные функции мужчин или женщин.

Лидокаин

Отсутствуют данные действие лидокаина на фертильность.

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

Следует иметь в виду, что при приеме Цеф III® + Лидо возможно появление в редких случаях такого побочного эффекта как головокружение, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Для внутримышечного (в/м) введения используется растворитель, содержащий лидокаин. По этой причине перед внутримышечным введением цефтриаксона необходимо исключить любые противопоказания к лидокаину (см. "Противопоказания").

Лидокаин запрещен к использованию в качестве растворителя порошка препарата Цеф III® + Лидо у детей в возрасте младше 15 лет.

У детей в возрасте младше 15 лет в качестве растворителя порошка препарата Цеф III® + Лидо 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 (см. краткую характеристику лекарственного препарата лидокаин), а также принять во внимание аллергические реакции на лидокаин в анамнезе.

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 Цеф III® + Лидо у недоношенных новорожденных в возрасте до 41 недели (суммарно гестационный и постнатальный возраст) противопоказано.

Препарат Цеф III® + Лидо 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.

Детям с массой тела 50 кг и выше назначают дозы для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

При условии отсутствия тяжелых нарушений функции почек или печени коррекция дозы препарата Цеф III® + Лидо у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Длительность лечения

Длительность лечения зависит от показаний и течения заболевания.

Комбинированная терапия

Экспериментально продемонстрировано, что препарат Цеф III® + Лидо 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 отдельно в рекомендованной дозе.

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 препарата Цеф III[®] + Лидо в дозе 1-2 г за 30-90 минут до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке эффективно одновременное введение препарата Цеф III[®] + Лидо и 5-нитроимидазола, например, орнидазола.

Пациенты с нарушением функции почек

При условии отсутствия нарушений функции печени коррекция дозы препарата Цеф III[®] + Лидо не требуется. Только в случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <10 мл/мин) суточная доза препарата Цеф III[®] + Лидо 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 препарата Цеф III[®] + Лидо 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.

Метод и путь введения

Внутримышечное введение

Внутримышечное введение следует осуществлять глубокие инъекции. Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Детям до 15 лет запрещается применять лидокаин в качестве растворителя для Цеф III® + Лидо.

При применении лидокаина в качестве растворителя у лиц старше 15 лет рекомендуется провести внутрикожную аллергическую пробу на лидокаин. При применении лидокаина в качестве растворителя перед введением раствора следует исключить у пациента противопоказания к применению лидокаина (см. инструкцию по применению лидокаина), а также учитывая аллергические реакции на лидокаин в анамнезе.

При применении лидокаина в качестве растворителя внутривенное введение полученного раствора противопоказано!

Цеф III® + Лидо противопоказан новорожденным (≤ 28 дней) при необходимости из-за риска образования преципитатов цефтриаксон-кальция в легких и почках.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным при необходимости введения препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов из-за риска образования преципитатов цефтриаксон-кальция в легких и почках.

Из-за риска образования осадка для растворения цефтриаксона не следует применять кальцийсодержащие препараты (раствор Рингера, раствор Хартмана).

Также возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому не следует смешивать или одновременно применять цефтриаксон и растворы, содержащие кальций.

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

Правила приготовления и введения растворов:

Следует использовать только свежеприготовленные растворы!

Условия хранения восстановленного раствора препарата

Цеф III® + Лидо не следует смешивать в одном шприце с каким-либо препаратом, кроме 1% раствора лидокаина гидрохлорида (для только внутримышечной инъекции).

Цвет растворов может варьировать от светло-желтого до коричневатого-желтого.

Для внутримышечной инъекции 1 г Цеф III® + Лидо растворяют в 3.5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодица). Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу. Дозировки, превышающие 1 г, следует разделить и ввести более чем в одно место.

Объем замещения 1 г порошка цефтриаксона натрия в воде для инъекций и в 1% растворе лидокаина гидрохлорида составляет приблизительно 0,71 мл. Это требует корректировки объема растворителя, чтобы обеспечить

дозирование в зависимости от веса (особенно у детей до 12 лет), когда измеряется и вводится только часть общего раствора. Для приготовления конечного раствора с заданной концентрацией см. Таблицу ниже.

Информация по объемам, необходимым для получения необходимых концентраций раствора

Раствор для внутримышечного введения			
Номинальное содержание Цеф III	Объем добавляемого раствора лидокаина 1%:	Полученный раствор	
		Приблизительный объем	Концентрация
250 мг	1,9 мл	2,1 мл	125 мг/мл
500 мг	1,7 мл	2,1 мл	250 мг/мл
1 г	2,9 мл	3,6 мл	285 мг/мл
Растворы для внутривенных инъекций			
Номинальное содержание Цеф III	Объем добавляемой воды для инъекций	Полученный раствор для инъекций	
		Приблизительный объем	Концентрация
250 мг	4,9 мл	5,1 мл	50 мг/мл
500 мг	4,7 мл	5,1 мл	100 мг/мл
1 г	9,4 мл	10,1 мл	100 мг/мл
Растворы для внутривенных инфузий			
Номинальное содержание Цеф III	Объем добавляемого инфузионного раствора без кальция:	Полученный инфузионный раствор	
		Приблизительный объем	Концентрация
2 г	39 мл	40,4 мл	50 мг/мл

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Длительность лечения

Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Цефтриаксон

Лечение симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

Лидокаин

Симптомы:

Токсические реакции, вызванные передозировкой лидокаина, в основном затрагивают центральную нервную систему и сердечно-сосудистую систему. Токсичность центральной нервной системы прогрессирует, т. е. тяжесть симптомов постоянно нарастает.

При случайном внутрисосудистом введении следующие симптомы проявляются немедленно (т. е. в течение 1–3 минут), в то время как при передозировке задержка составляет 20–30 минут.

Ранними симптомами передозировки являются: зевота, парестезии (особенно окolorотовые), сонливость, беспокойство, головокружение, шум в ушах, гипакузия, нарушения зрения, дизартрия и атаксия, а также тошнота и рвота. При умеренной интоксикации могут наблюдаться мышечные подергивания или мышечные спазмы и последующие генерализованные судороги, которые могут сопровождаться потерей сознания, угнетением дыхания и комой.

В тяжелых случаях наблюдается также влияние на сердечно-сосудистую систему (обычно только после появления симптомов со стороны центральной нервной системы). Симптомы включают падение артериального давления, брадикардию и аритмию. Очень тяжелые отравления могут привести к полной AV-блокаде и остановке сердечно-сосудистой системы.

При появлении признаков острой системной токсичности введение препарата следует немедленно прекратить. Специфического антидота не существует; лечение передозировки симптоматическое. В случае остановки сердечно-сосудистой системы показана быстрая сердечно-легочная реанимация, включая лечение ацидоза.

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

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

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

Наиболее частые побочные действия на цефтриаксон являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь, увеличение печеночных ферментов.

Цефтриаксон без лидокаина/с лидокаином

Во время лечения препаратом Цеф III® + Лидо наблюдались следующие нежелательные реакции, которые разрешались спонтанно или после прекращения применения препарата:

Очень часто

- симптоматическое образование цефтриаксон-кальциевых преципитатов в желчном пузыре, обратимая желчнокаменная болезнь у детей, данное заболевание редко встречается у взрослых

Часто

- эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени
- диарея
- 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
- кожный зуд
- флебит, реакции в месте введения (например, боль, эритема, местное повышение температуры, покраснение, флебит, экстравазация, отек, сыпь, зуд, воспаление, уплотнение, гематома, инфекция, абсцесс в месте инъекции), повышение температуры тела

Редко

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

Очень редко

- псевдомембранозный энтероколит

Неизвестно

- суперинфекция нечувствительными возбудителями
- панкреатит, стоматит, глоссит
- 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)
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), тяжелые кожные реакции (мультиформная эритема, синдром Стивенса Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз).
- агранулоцитоз ($<500/\text{мм}^3$), большинство случаев развивалось после назначения суммарных доз 20 г и более. При длительном лечении следует регулярно проводить развернутый анализ крови.

- сообщалось о незначительном удлинении протромбинового времени.
- синдром Коуниса

Взаимодействие с кальцием

- Для изучения взаимодействия между цефтриаксоном и кальцием было проведено два исследования *in vitro*, одно - с использованием плазмы взрослых, а другое - с использованием плазмы пуповинной крови новорожденных. Концентрации цефтриаксона до 1 мМ (превышающие концентрации, достигаемые *in vivo* после инфузии 2 г цефтриаксона в течение 30 минут) использовались в сочетании с концентрациями кальция до 12 мМ (48 мг/дл). Выведение цефтриаксона из плазмы снижалось при концентрации кальция 6 мМ (24 мг/дл) или выше в плазме взрослых и 4 мМ (16 мг/дл) или выше в плазме новорожденных, что может свидетельствовать об образовании преципитатов кальций-цефтриаксона.
- Зарегистрировано несколько случаев летальных исходов у новорожденных, получавших Цеф III® + Лидо и кальцийсодержащие растворы, при этом в легких и почках при аутопсии обнаруживались преципитаты. В некоторых из этих случаев использовалась одна и та же инфузионная линия для введения препарата Цеф III® + Лидо и кальцийсодержащих растворов, в других случаях в инфузионной линии был обнаружен осадок. Сообщалось по крайней мере об одном неонатальном летальном исходе, когда Цеф III® + Лидо и кальцийсодержащие растворы вводили в разное время и через разные инфузионные линии; при аутопсии преципитатов обнаружено не было. Подобных сообщений в отношении других возрастных категорий пациентов, кроме новорожденных, не поступало.

Лидокаин

Часто

- нервозность, тревожность, эйфория, спутанность сознания
- головокружение, парестезия, сонливость, тактильная чувствительность, тремор, дизартрия, судороги, потеря сознания
- ухудшение зрения, диплопия
- шум в ушах
- брадикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия
- угнетение дыхания, дыхательная недостаточность
- тошнота, рвота
- мышечные подёргивания
- отек, чувство холода и/или жара

Нечасто

- гиперакузия

Редко

- анафилактические реакции
- нейропатия
- 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 натрия

(в пересчёте на цефтриаксон) 1.0 г,

растворитель «Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% - 3.5 мл»

Одна ампула (3.5 мл препарата) содержит

активное вещество – лидокаина гидрохлорид

(в пересчете на 100% вещество) 35.0 мг,

вспомогательные вещества: 0.1 М раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Кристаллический порошок от почти белого до желтоватого или желтовато-оранжевого цвета, слегка гигроскопичен.

Форма выпуска и упаковка

По 1.0 г активного вещества рассыпают во флаконы стеклянные, герметически укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными «FLIP OFF».

На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 3.5 мл растворителя в ампулы нейтрального стекла с точкой или кольцом излома, с наклеенной этикеткой.

1 флакон препарата вместе с 1 ампулой растворителя помещают в пачку из картона с вкладышем. В пачку вкладывают инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) на казахском и русском языках.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Восстановленный раствор препарата следует использовать сразу же после приготовления.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Факс: +7 7252 (561406)

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Факс: +7 7252 (561406)

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz

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

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты phv@santo.kz; infomed@santo.kz