

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®

Международное непатентованное название

Цефтриаксон

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 0.5 г и 1.0 г

Фармакотерапевтическая группа

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

Цефтриаксон

код АТХ J01DD04

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями:

- инфекции дыхательных путей, в особенности пневмонии, а также инфекции ЛОР-органов
- абдоминальные инфекции (перитонит, инфекции желчных путей, а также желудочно-кишечного тракта)
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- сепсис
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции
- инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом
- менингит
- диссеминированная болезнь Лайма (стадии II и III)

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

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

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону, цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ.
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим 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.

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно

- нарушения сердечной проводимости
- острая застойная 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® 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, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цеф III® необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Цеф III® необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при назначении цефтриаксона пациентам с реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамам в анамнезе. Реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактический шок) могут быть вызваны лидокаином (содержится в растворителе для внутримышечного введения).

У пациентов, получавших бета-лактамы, были зарегистрированы тяжелые кожные реакции на лекарственные средства (СКАР), такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), включая Цеф III® и Цефтриаксон соответственно.

Реакции гиперчувствительности также могут привести к синдрому Коуниса — серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Первые симптомы таких реакций могут включать боль в груди, связанную с аллергической реакцией на бета-лактамы. В случае возникновения таких реакций прием Цеф III® следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативную терапию.

Удлинение протромбинового времени

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

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®.

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® 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®, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить развернутый анализ крови.

Колиты/Избыточный рост нечувствительных микроорганизмов

Антибиотико-ассоциированный колит и псевдомембранозный колит были зарегистрированы в случае почти всех антибиотиков, включая цефтриаксон, и могут варьировать по тяжести от легкого до угрожающего жизни.

Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*.

C. difficile продуцирует 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.

Суперинфекции

При длительном применении препарата Цеф III® может возрасти число нечувствительных возбудителей. В связи с этим необходимо тщательное

наблюдение за пациентом. Если во время терапии развивается суперинфекция, необходимо принять соответствующие меры.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность пациентам с нарушением функции почек при одновременном лечении аминогликозидами и диуретиками.

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность

При тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется клинический контроль безопасности и эффективности.

Влияние на серологическое тестирование

Может возникнуть вмешательство в тесты Кумбса, так как Цеф III® может привести к ложноположительным результатам испытаний. Цеф III® может также привести к ложноположительным результатам испытаний на галактоземию. Неферментативные методы определения глюкозы в моче могут давать ложноположительные результаты. Определение уровня глюкозы в моче во время терапии Цеф III® должно проводиться ферментативно.

Спектр действия цефтриаксона

Цефтриаксон обладает ограниченным спектром действия и монотерапия препаратом Цеф III® может быть неэффективна в отношении некоторых типов бактерий, за исключением случаев, когда патогенный агент идентифицирован. При полимикробной инфекции с присутствием резистентных к цефтриаксону штаммов, Цеф III®, следует рассмотреть введение дополнительного антибиотика.

Лидокаин

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

Цеф III®, 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.

Меры предосторожности в отношении лидокаина (содержится в растворителе для внутримышечных инъекций)

Риск серьезных побочных эффектов от местных анестетиков, таких как лидокаин, увеличивается в следующих ситуациях:

- Пожилые пациенты
- Пациенты в плохом общем состоянии
- АВ-блокада (поскольку местные анестетики могут привести к задержке проводимости)
- Тяжелые заболевания печени
- Тяжелая почечная недостаточность

В этих случаях внутримышечное введение Цеф III®. (с растворителем лидокаина) следует проводить с особой осторожностью.

Пациенты, получающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), должны находиться под наблюдением и учитывать возможность проведения ЭКГ-мониторинга, поскольку сердечные эффекты могут быть аддитивными.

Инъекции растворов, содержащих лидокаин, в область головы и шеи, если они случайно выполнены внутриаrтериально, могут вызвать симптомы со стороны ЦНС даже в низких дозах.

Образование желчных камней

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 препаратом Цеф III®. 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.

Билиарный стаз

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 Цеф III®, связанные с билиарным осаждением.

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 цефтриаксона.

Несовместимость

Препарат Цеф III® несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, для растворения цефтриаксона во флаконах или для разведения восстановленного раствора для внутривенного введения в связи с вероятностью образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона также может происходить при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Цефтриаксон нельзя вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами, в том числе с длительными кальцийсодержащими инфузиями, например, парентеральное питание.

Учитывая возможную несовместимость, растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя смешивать с растворами, содержащими другие антибиотики, как при приготовлении, так и при введении.

Натрий

Каждый грамм препарата Цеф III® содержит 3,6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении высоких доз Цеф III® а с сильными диуретиками, такими как фуросемид, нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные относительно возможного повышения почечной токсичности аминогликозидов при применении с цефалоспорины. В таких случаях в клинической практике следует тщательно соблюдать рекомендации по контролю уровня аминогликозидов и функции почек. Однако оба препарата следует применять отдельно (см. «Несовместимость»).

Не удалось продемонстрировать «дисульфирамоподобный» эффект после приема Цеф III® и употребления алкоголя. Цефтриаксон не содержит компонента N-метилтиотетразола, который может вызвать непереносимость этанола и проблемы с кровотечением, как в случае с другими цефалоспорины.

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические средства могут неблагоприятно влиять на бактерицидное действие цефалоспоринов.

В исследовании *in vitro* цефтриаксона в сочетании с левомецетином наблюдались антагонистические эффекты.

Не используйте растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или Хартмана, для восстановления ампул Цеф III® или для дальнейшего разведения разведенной ампулы для внутривенного введения, поскольку может образоваться осадок. Преципитаты кальция-цефтриаксона также могут образовываться при смешивании Цеф III® с растворами, содержащими кальций, в одной и той же инфузионной линии. Цеф III® нельзя вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, включая кальцийсодержащие длительные инфузии, такие как

парентеральное питание через Y - коннектор. Однако другим пациентам, за исключением новорожденных, Цеф III® и растворы, содержащие кальций, можно вводить последовательно, если между инфузиями тщательно промывать инфузионную трубку совместимым раствором. Исследования *in vitro* с плазмой взрослых и пуповинной кровью новорожденных показали повышенный риск преципитации цефтриаксона кальция у новорожденных. Сообщений о взаимодействии цефтриаксона с пероральными кальцийсодержащими препаратами или между внутримышечным цефтриаксоном и кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или перорально) не имеется.

Одновременное применение цефтриаксона с антагонистами витамина К может повысить риск кровотечений.

Как вовремя, так и после лечения цефтриаксоном следует регулярно проверять показатели коагуляции и соответствующим образом корректировать дозу антикоагулянта.

Взаимодействие с лидокаином (содержится в растворителе для внутримышечного введения)

Фармакокинетическое взаимодействие: Лидокаин является субстратом ферментов CYP450 CYP1A2 и CYP3A4. Таким образом, метаболизм лидокаина может ингибироваться при одновременном применении ингибиторов CYP (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол, кларитромицин, эритромицин, циметидин) и усиливаться при одновременном применении индукторов ферментов (например, барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин).

Фармакодинамические взаимодействия. При одновременном применении активных ингредиентов, структурно сходных с местными анестетиками амидного типа (например, антиаритмическими средствами, такими как мексилетин или токаирид), системные токсические эффекты могут быть аддитивными. Поэтому внутримышечные инъекции Цеф III® (с растворителем, содержащим лидокаин) следует назначать с особой осторожностью пациентам, получающим такие препараты.

Эффект миорелаксантов можно усилить лидокаином.

Рекомендуется также ознакомиться с информацией о лекарствах, принимаемых одновременно.

Специальные предупреждения

Дети

Безопасность и эффективность препарата Цеф III® у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозирования, описанных в разделе «Режим дозирования». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Препарат Цеф III® нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Беременность

Цефтриаксон

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Контролируемых клинических исследований нет. Хотя в соответствующих доклинических исследованиях не было обнаружено тератогенных свойств, Цеф III® следует применять только во время беременности, особенно в первые три месяца, при строгих показаниях.

Лидокаин

Лидокаин (содержится в растворителе для внутримышечного введения) проникает через плацентарный барьер. Поэтому внутримышечные инъекции цефтриаксона не следует применять во время беременности (особенно в первые три месяца). Если применение Цеф III® 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

Поскольку цефтриаксон - хотя и в низких концентрациях - и лидокаин (содержащийся в растворителе для в/м инъекций) выделяются с грудным молоком, препарат не следует применять в период грудного вскармливания. Если лечение абсолютно необходимо, грудное вскармливание следует прекратить.

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

Во время терапии препаратом Цеф III® следует соблюдать осторожность в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

У детей в возрасте младше 15 лет в качестве растворителя порошка препарата Цеф III® 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® у недоношенных новорожденных до 41 недели (суммарно гестационный и постнатальный возраст) противопоказано.

Препарат Цеф III® 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 следует использовать обычную взрослую дозировку.

Пациенты пожилого возраста

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

Длительность лечения

Длительность лечения зависит от показаний и течения заболевания.

Комбинированная терапия

Экспериментально продемонстрировано, что цефтриаксон и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность данных комбинаций не всегда предсказуема, следует рассмотреть возможность ее применения при развитии тяжелых, жизнеугрожающих инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Вследствие химической несовместимости оба лекарственных средства следует вводить 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® 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® и 5-нитроимидазола, например, орнидазола.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Способ применения

Внутримышечное введение

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

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Внутривенное введение

Цеф III® следует применять в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 мин (предпочтительный путь), внутривенно струйно медленно в течение 5 мин. Внутривенное струйное введение следует осуществлять в

течение 5 мин предпочтительно в большие вены. Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у младенцев и детей до 12 лет следует вводить путем медленной инфузии. У новорожденных продолжительность инфузии должна составлять более 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии. Раствор Цеф III® следует вводить внутримышечно в случаях, когда внутривенное введение невозможно или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента. Для доз, превышающих 2 г, следует использовать внутривенный способ введения.

Из-за риска образования осадка для растворения цефтриаксона не следует использовать 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.

Цеф III®, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Для внутривенного введения Цеф III®, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения следует растворить в 10 мл воды для инъекций. Инъекцию следует вводить в течение 5 минут непосредственно в вену или инфузионно.

Для внутримышечного введения Цеф III®, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения следует растворить в 3,5 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида. Раствор следует вводить путем глубокой внутримышечной инъекции. Дозировки, превышающие 1 г, следует разделить и ввести более чем в одно место.

Объем вытеснения Цеф III®, 1 г, составляет 0,71 мл в воде для инъекций и 1% раствора лидокаина гидрохлорида. При добавлении 10 мл воды для инъекций конечная концентрация восстановленного раствора составляет 93,37 мг / мл. При добавлении 3,5 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида конечная концентрация восстановленного раствора составляет 237,53 мг / мл.

Цеф III®, 0.5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Для внутривенного введения Цеф III®, 0.5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения следует растворить в 5 мл воды для инъекций. Инъекцию следует вводить в течение 5 минут непосредственно в вену или инфузионно.

Для внутримышечной инъекции Цеф III®, 0.5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, следует растворить в 2 мл 1% -ного раствора лидокаина гидрохлорида. Раствор следует вводить путем глубокой внутримышечной инъекции. Дозировки, превышающие 1 г, следует разделить и ввести более чем в одно место.

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

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

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Цефтриаксон:

Чрезмерно высокие концентрации цефтриаксона в плазме не могут быть снижены с помощью гемо- или перитонеального диализа. Для лечения пациентов после передозировки рекомендованы симптоматические мероприятия.

Лидокаин (содержится в растворителе для в/м инъекций):

Токсические реакции при передозировке лидокаина поражают преимущественно центральную нервную систему и сердечно-сосудистую

систему. Токсическое поражение ЦНС носит прогрессирующий характер, т. е. тяжесть симптомов постоянно нарастает.

При случайном внутрисосудистом введении следующие симптомы появляются немедленно (т.е. в течение 1–3 минут), а при передозировке они появляются только через 20–30 минут.

Ранними симптомами передозировки являются: зевота, парестезии (особенно околоротовые), сонливость, беспокойство, головокружение, шум в ушах, гипоакузия, нарушения зрения, дизартрия и атаксия, а также тошнота и рвота. При отравлениях средней степени тяжести также могут возникать мышечные подергивания или мышечные спазмы и последующие генерализованные судороги, которые могут сопровождаться потерей сознания, угнетением дыхания и комой.

В тяжелых случаях также наблюдается воздействие на сердечно-сосудистую систему (обычно только после появления симптомов со стороны ЦНС). Симптомы включают гипотонию, брадикардию и аритмию. При очень тяжелых интоксикациях может возникнуть полная АВ-блокада и остановка сердечно-сосудистой системы.

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

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

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

Для описания частоты случаев возникновения НР используют следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (частота не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Цефтриаксон без лидокаина или с лидокаином (содержится в растворителе для внутримышечного введения).

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

Цефтриаксон без лидокаина или с лидокаином (содержится в растворителе для внутримышечного введения)

Во время лечения Цеф III® наблюдались следующие нежелательные реакции, которые проходили либо спонтанно, либо после отмены 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, жидкий стул
- повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза)
- сыпь, отек

Нечасто

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

Редко

- псевдомембранозный колит
- энцефалопатия
- бронхоспазм
- ядерная желтуха
- крапивница
- олигурия, гематурия, глюкозурия

Сообщалось о случаях образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом, у детей, получавших высокие дозы препарата (например, ≥ 80 мг/кг/сут или кумулятивные дозы, превышающие 10 г), а также имевших дополнительные факторы риска (например, обезвоживание, постельный режим). Это явление может протекать бессимптомно или проявляться клинически и может привести к обструкции мочеточника и постренальной острой почечной недостаточности, но, как правило, носит обратимый характер после прекращения применения препарата Цеф III.

- отек, озноб, анафилактическая или анафилактоидная реакция

Очень редко

- псевдомембранозный энтероколит

Неизвестно

- панкреатит*, стоматит, глоссит

* возможно, вследствие обструкции желчевыводящих путей. У большинства пациентов на момент обследования были выявлены факторы риска застоя желчи и билиарного сладжа, например, предшествующие массивная терапия, тяжелые заболевания и полное парентеральное питание. Нельзя исключать триггерный или сопутствующий фактор в образовании преципитатов в желчных путях под влиянием препарата.

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

Сообщалось о незначительном удлинении протромбинового времени.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в постмаркетинговый период

Неизвестно: 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).

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 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 цефтриаксона 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.

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

- гиперактузия

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 пересчете на цефтриаксон) 0.5 г, 1.0 г

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

Форма выпуска и упаковка

По 0.5 г, 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 1, или по 5, или по 50 флаконов вместе с утвержденной инструкцией/инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачки из картона.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

Допускается упаковка без вложения в пачку: флаконы вместе с утвержденными инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробки из картона, количество инструкций по медицинскому применению вкладывают по количеству флаконов.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

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)

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)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, 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