

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Торговое название препарата:

ЛИТО-СЕФ для внутримышечного введения

Цефтриаксон 1 г плюс Лидокаин 1% - 3,5 мл

(порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1 г)

ЛИТО-СЕФ для внутривенного введения

Цефтриаксон 1 г плюс вода для инъекций 10 мл

(порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г)

Международное непатентованное название: Цефтриаксон (Ceftriaxone)

Химическое название: Динатриевая соль (6R,7R)-7-[(2-амино-4-тиазолил)(Z)-(метоксиимино)-ацетиламино]-3-[[[(2-метил-5,6-оксо-4,2,5,6-тетрагидр-1,2,4-триазон-3-ил)-тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-карбоновой кислоты трисексигидрат

Лекарственная форма:

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутримышечного введения содержит:

цефтриаксон 1г (в виде цефтриаксона динатриевой соли 1.193 г)

Растворитель: лидокаина раствор 1% - 3,5 мл.

Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутривенного введения содержит:

цефтриаксон 1г (в виде цефтриаксона динатриевой соли 1.193 г)

Растворитель: вода для инъекций - 10 мл.

Описание: Порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик, цефалоспорины

Фармакологическое действие

Цефтриаксон - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III генерации с пролонгированным действием.

Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и неположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями. Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов.

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитические стрептококки (группы ни А ни В) *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

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

Грамотрицательные аэробы

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

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

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных β-лактамаз.

Примечание. Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону in vitro и в экспериментах на животных.

Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и

вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

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

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз.

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

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

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

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

Вместо стандартов НККЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например, DIN и ICS, позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

Всасывание

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

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равняется 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон прекрасно проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более, чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

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

Связывание с белками

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

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения ЦЕФ 911 а в дозах 50-100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1.4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите - 4%. У взрослых больных менингитом через 2-24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

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

Метаболизм

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

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменном виде с мочой, а 40-50% - в неизменном виде с желчью. Период полувыведения

цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У новорожденных детей через почки выводится около 70% дозы. У грудных детей в первые 8 дней жизни, а также у лиц старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или в три раза больше, чем у взрослых молодого возраста.

У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения. Если нарушена только функция почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена только функция печени, возрастает выведение через почки.

Показания

Инфекции, вызванные чувствительными к ЦЕФ 911 у возбудителями: сепсис; менингит; диссеминированный боррелиоз Лайма (ранние и поздние стадии заболевания); инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта); инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции; инфекции у больных с ослабленным иммунитетом; инфекции почек и мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей, особенно пневмония, и инфекции ЛОР-органов; инфекции половых органов, включая гонорею.

Периоперационная профилактика инфекций.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефалоспорином.

С осторожностью

Повышенная чувствительность к пенициллинам.

Гипербилирубинемия у новорожденных (особенно недоношенных).

Период кормления грудью.

Беременность и период кормления грудью

Категория В

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодородность самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует назначать только по строгим показаниям.

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. При его назначении кормящей матери следует соблюдать осторожность.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

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

Новорожденные (до 2 недель): 20-50 мг/кг массы тела один раз в сутки. Суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела. При определении дозы не нужно делать различия между доношенными и недоношенными детьми.

Грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): 20-80 мг/кг массы тела один раз в сутки.

Детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых.

Внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут.

Больные старческого возраста: обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение ЦЕФ 911 следует продолжать больным еще в течение минимум 48-72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Комбинированная терапия

В эксперименте показан синергизм между ЦЕФ 911 и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких, как обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить раздельно в рекомендованных для них дозах.

Дозирование в особых случаях

При **бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста** лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* - 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* - 7 дней.

Боррелиоз Лайма: 50 мг/кг (высшая суточная доза - 2 г) взрослым и детям, один раз в сутки в течение 14 дней.

Гонорея (вызванная пенициллиназообразующими и пенициллиназонееобразующими штаммами): однократное внутримышечное введение 250 мг ЦЕФ 911.

Профилактика послеоперационных инфекций, в зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1-2 г ЦЕФ 911 однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение ЦЕФ 911 а и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

У больных с **нарушением функции почек** нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной.

Суточная доза ЦЕФ 911 не должна превышать 2 г лишь в случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин). У больных с *нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной.

При *сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу.

Больным на *диализе* дополнительного введения препарата после диализа не требуется. Следует, однако, контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у этих больных может снижаться.

Введение

Как правило, растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Приготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 2-8°C). Однако, *общим правилом* должно быть использование растворов сразу после приготовления. В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.

Для *внутримышечной инъекции* 1 г ЦЕФ 911 растворяют в 3.5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г в одну ягодицу. Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Для *внутривенной инъекции* растворяют 1 г ЦЕФ 911 в 10 мл стерильной воды для инъекций; вводят внутривенно медленно в течение 2 - 4 минут.

Побочные действия

При применении ЦЕФ 911 наблюдались следующие побочные явления, которые исчезали либо самостоятельно, либо после отмены препарата:

Желудочно-кишечный тракт (около 2%): мягкий стул или диарея, тошнота, рвота, стоматит, глоссит, нарушение вкуса (менее 1%).

Гематологические изменения (около 2%): эозинофилия, лейкопения; менее часто (<1%): гранулоцитопения, гемолитическая анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, увеличение тромбопластинового и протромбинового времени. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.

Кожные реакции (около 1%): сыпь, аллергический дерматит, зуд, крапивница, отеки. Отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)).

Прочие (наблюдаются редко): головная боль и головокружение, преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, панкреатит, увеличение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия, олигурия, увеличение концентрации креатинина сыворотки, микозы половых путей, вагинит, повышение температуры, озноб, повышенное потоотделение, приливы, аллергический пневмонит, бронхоспазм, носовое кровотечение, гематурия, желтуха, снижение протромбинового времени, судорожный припадок, сердцебиение, сыновоточная болезнь, а также анафилактические или анафилactoидные реакции.

Описаны очень редкие случаи псевдомембранозного колита (<0.01%) и нарушений свертываемости крови, а также образования конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг в сутки) либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.). Образование конкрементов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к почечной недостаточности и обратимо после прекращения терапии ЦЕФ 911.

Местные реакции (очень редко): флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 2-4 минут.

Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

Передозировка

При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снизят концентрации препарата. Специфического антидота нет. Лечение передозировки - симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении больших доз ЦЕФ 911 и мощных диуретиков (например, фуросемида), нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что ЦЕФ 911 увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Употребление алкоголя после введения ЦЕФ 911 не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенецид не влияет на выведение ЦЕФ 911.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона.

In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном.

Несовместимость

ЦЕФ 911 не следует добавлять в инфузионные растворы, содержащие кальций, например, раствор Гартманна и Рингера. Цефтриаксон несовместим и не должен смешиваться с амсакрином, ванкомицином, флюконазолом и аминогликозидами.

Влияние на результаты лабораторных анализов

В редких случаях при лечении ЦЕФ 911 у больных могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Как и другие антибиотики, ЦЕФ 911 может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию. Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче, поэтому в ходе терапии ЦЕФ 911 ом глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

Особые указания

Как и при применении других цефалоспоринов, даже при тщательном сборе анамнеза нельзя исключить возможность анафилактического шока. У больных с повышенной чувствительностью к пенициллину следует помнить о возможности перекрестных аллергических реакций.

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

У пациентов с почечной недостаточностью обычно не требуется коррекции дозы благодаря двойному пути выведения цефтриаксона (через почки и печень). Рекомендуется периодически определять концентрацию препарата в крови.

У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью суточная доза ЦЕФ 911 не должна превышать 2 г без мониторинга концентрации препарата в крови.

У пациентов, получавших ЦЕФ 911, описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с недостаточностью витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии.

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные, при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись тени, которые ошибочно принимали за камни. Они представляют собой преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, которые исчезают после завершения или прекращения терапии ЦЕФ 911 ом. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, но и в таких случаях рекомендуется лишь консервативное лечение. Если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, то решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача.

У больных, получавших ЦЕФ 911, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую роль, образовавшихся под влиянием ЦЕФ 911 а, преципитатов в желчных путях в развитии панкреатита.

Следует соблюдать осторожность при назначении ЦЕФ 911 а новорожденным с гипербилирубинемией. ЦЕФ 911 нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии.

При длительном лечении следует регулярно контролировать картину крови.

Форма выпуска и упаковка

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1г

Комплект:

По 1 г цефтриаксона в стеклянный флакон, укупоренный пробкой, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с 1 ампулой раствора лидокаина 1% и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения по 1 г

Комплект:

По 1 г цефтриаксона в стеклянный флакон, укупоренный пробкой, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с 1 ампулой воды для инъекций и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор хранить при комнатной температуре не более 6 часов или в холодильнике при 2-8°C не более 24 часов.

Условия отпуска из аптек

По назначению врача.

Торговая марка принадлежит:

LITO PRIVATE MEDICINE DRUG REAL ESTATE, TURKEY

Завод - производитель:

Юниху Интернационал Лимитед, 17 Кантон Род, Тсим, КЛН, ГК.

