

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
(информация для специалиста)**

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Биотраксон

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название:

Ceftriaxone

Краткая характеристика готовой лекарственной формы:

Почти белый или желтоватый порошок, легко растворим в воде.

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « <u>21</u> », <u>09</u> 20 <u>17</u> г. № <u>1064</u>	
Формы: <u>10</u>	от « <u>06</u> », <u>09</u> 20 <u>17</u> г.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Один флакон содержит:

действующее вещество: цефтриаксон в виде цефтриаксона натрия 1 г**4. ФОРМА ВЫПУСКА**

Порошок для приготовления раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Прочие бета-лактамы антибиотики, цефалоспорины третьего поколения

Код АТХ: J01DD04.

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамические свойства**Механизм действия

Цефтриаксон угнетает синтез стенки бактериальной клетки после связывания с пенициллинсвязывающими белками (РВР). Это прерывает биосинтез клеточной стенки (пептидогликана), что приводит к лизису бактериальной клетки и ее гибели.

Резистентность

Устойчивость бактерий к цефтриаксону может возникать по пути одного или более механизмов:

- гидролиз посредством бета-лактамазы; включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы или хромосомальные цефалоспорины (AmpC), которые могут быть индуцированы или синтезированы некоторыми видами аэробных грамотрицательных бактерий с дерепрессированным геном бета-лактамазы;
- сниженное сродство пенициллинсвязывающих белков к цефтриаксону;
- непроницаемость наружной стенки грамотрицательных бактерий;
- бактериальный «насос», активно удаляющий препарат из клетки.

Пограничные значения в тестах чувствительности

Следующие пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) были определены Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*):

Микроорганизм

Тест методом разбавления (МИК, мг/л)

	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
<i>Streptococcus spp.</i> (группы А, В, С и G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 ^c .	>2
Зеленящие стрептококки	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 ^c .	>0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 ^c .	>0,12
Несвязанные с родом	≤1 ^d .	>2

- a. Чувствительность определена согласно чувствительности к цефокситину.
b. Чувствительность определена согласно чувствительности к пенициллину.
c. Изоляты с МИК для цефтриаксона выше пограничного значения чувствительности отмечаются редко; при их обнаружении следует провести повторный тест и, в случае подтверждения результата, отправить в референтную лабораторию.
d. Пограничные значения касаются внутривенной дозы по 1 г в сутки и высокой дозы, по крайней мере, по 2 г один раз в сутки.

Клиническая эффективность в отношении конкретных микроорганизмов

Частота приобретенной резистентности избранных видов может изменяться в зависимости от географического положения и времени, в связи с этим полезной может быть информация о местной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться к экспертам, если местная частота резистентности настолько распространена, что польза от применения цефтриаксона, по крайней мере для лечения некоторых видов инфекций, может быть сомнительной.

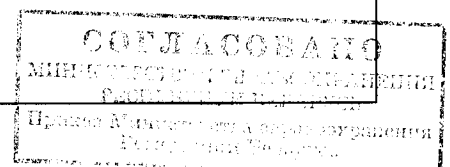
Обычно чувствительные бактерии

Грамположительные аэробные бактерии

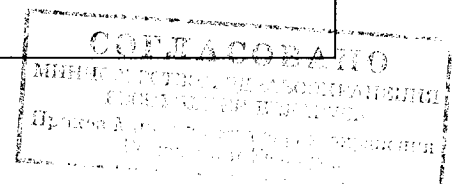
Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину)[‡]
Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)[‡]
Streptococcus pyogenes (группа А)
Streptococcus agalactiae (группа В)
Streptococcus pneumoniae
Зеленящие стрептококки

Грамотрицательные аэробные бактерии

Borellia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Treponema pallidum



Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость
<u>Грамположительные аэробные бактерии</u>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<u>Грамотрицательные аэробные бактерии</u>
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Анаэробные бактерии</u>
<i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Микроорганизмы с видовой устойчивостью
<u>Грамположительные аэробные бактерии</u>
<i>Enterococcus spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Грамотрицательные аэробные бактерии</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Анаэробные бактерии</u>
<i>Clostridium difficile</i>
<u>Прочие</u>
<i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>



- £ Все метициллинрезистентные стафилококки являются также устойчивыми к цефтриаксону.
- + Уровень резистентности > 50%, по крайней мере, в одном регионе.
- % Штаммы, продуцирующие БЛРС, всегда являются резистентными.

Фармакокинетические свойства

Всасывание

После болюсного внутривенного введения 500 мг или 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме составляет, соответственно, примерно 120 мг/л и 200 мг/л. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация цефтриаксона в плазме составляет, соответственно, примерно 80, 150 и 250 мг/л. После внутримышечной инъекции средняя максимальная концентрация цефтриаксона в плазме примерно на половину меньше концентрации после внутривенного введения такой же дозы. Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения дозы 1 г составляет примерно 81 мг/л и достигается после 2-3 часов с момента введения.

Площадь под кривой зависимости концентрации от времени после внутримышечного введения является одинаковой, как и наблюдаемая после внутривенного введения такой же дозы.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л.

Концентрации, значительно превышающие минимальные ингибирующие концентрации для большинства патогенов, обнаруживаются в тканях, включая легкие, сердце, желчные пути или печень, небные миндалины, среднее ухо и слизистую оболочку носа, кости и спинномозговую жидкость, плевральную и синовиальную жидкости и выделяемое предстательной железой. После многократного введения наблюдается увеличение средней максимальной концентрации в плазме (C_{max}) на 8-15%; в большинстве случаев равновесное состояние достигается в течение 48-72 часов в зависимости от пути введения.

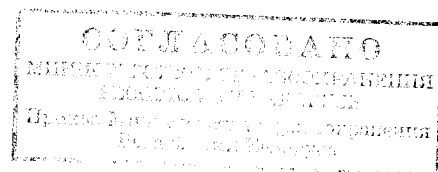
Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через спинномозговую оболочку. Степень проникновения является наивысшей, если оболочка находится в воспалительном состоянии. Согласно сообщениям, средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости у пациентов с менингитом составляет до 25% концентрации в плазме, по сравнению с 2% концентрации в плазме у пациентов без воспаления мозговых оболочек. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается в течение 4-6 часов после внутривенного введения. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком в низкой концентрации.

Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбуминами. Связывание с белками плазмы составляет примерно 95% при концентрации в плазме менее 100 мг/л.

Связывание подвергается насыщению и связанное количество вещества уменьшается при повышении концентрации (до 85% при концентрации в плазме, составляющей 300 мг/л).



Биотрансформация

Цефтриаксон не метаболизируется системно, но превращается под действием кишечной флоры в неактивные метаболиты.

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона (связанные и несвязанные формы) составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменной форме с мочой, в основном путем клубочковой фильтрации, а 40-50% выводится в неизменной форме с желчью. Период полуэлиминации цефтриаксона у взрослых составляет примерно 8 часов.

Пациенты с нарушениями функции почек или печени

У пациентов с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона только незначительно изменена, немного увеличен период полувыведения (менее чем двукратно), даже у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Объяснением относительно небольшого увеличения периода полувыведения при расстройстве функции почек является компенсаторное увеличение внепочечного клиренса, возникающее в связи с уменьшением связывания с белками и соответственно увеличения внепочечного клиренса цефтриаксона.

Благодаря компенсаторному увеличению почечного клиренса, у пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения цефтриаксона не увеличен. Это также является результатом повышения свободной фракции цефтриаксона в плазме, что способствует парадоксальному увеличению общего клиренса препарата одновременно с увеличением объема распределения, результатом чего является повышение общего клиренса.

Лица пожилого возраста

У лиц пожилого возраста (старше 75 лет) средний период полуэлиминации в фазе выведения обычно в два или три раза более продолжительный, чем у пациентов младшего возраста.

Дети и подростки

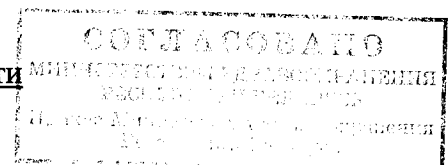
Период полувыведения цефтриаксона увеличен у новорожденных. В период после рождения и до окончания 14-го дня жизни концентрация свободной фракции цефтриаксона может быть дополнительно увеличена такими факторами как сниженная клубочковая фильтрация и измененное связывание с белками. У детей период полувыведения является меньшим, чем у новорожденных и взрослых.

Плазменный клиренс и объем распределения общего цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей выше, чем у взрослых.

Линейность или нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона является нелинейной и все основные фармакокинетические параметры, за исключением периода полуэлиминации в фазе элиминации, зависят от дозы, если основываются на общей концентрации препарата, увеличиваясь в меньшей степени, чем пропорционально к дозе. Эта нелинейность является результатом связывания с белками плазмы, в связи с чем является характерной для общей концентрации цефтриаксона в плазме, а не для свободной (несвязанной) фракции цефтриаксона.

Фармакокинетические и фармакодинамические зависимости



Также как и в случае других бета-лактамовых антибиотиков, фармакокинетическим/фармакодинамическим параметром, выявляющим корреляцию с эффективностью *in vivo*, является интервал времени между приемами доз, во время которого концентрация несвязанного цефтриаксона является большей, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК) по отношению к целевому виду бактерий (т.е. %T >МИК).

Данные по доклинической безопасности

Данные, полученные в исследованиях на животных, указывают, что высокие дозы кальциевой соли цефтриаксона приводят к образованию преципитатов в желчном пузыре у собак и обезьян; как оказалось, данное явление является обратимым.

В исследованиях на животных не выявлено токсическое влияние на репродуктивную функцию, а также не обнаружена генотоксичность. Исследования канцерогенного действия цефтриаксона не проводились.

7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Биотраксон показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей, в том числе доношенных новорожденных (с рождения):

- Бактериальный менингит
- Внебольничная пневмония
- Нозокомиальная пневмония
- Острый средний отит
- Инфекции брюшной полости
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит)
- Инфекции костей и суставов;
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Гонорея
- Сифилис
- Бактериальный эндокардит.

Биотраксон может применяться также:

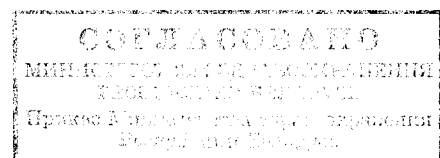
- При лечении обострений хронической обструктивной болезни легких у взрослых
- Для лечения диссеминированной формы болезни Лайма [ранней (II) и поздней (III) стадии] у взрослых и детей, в том числе новорожденных с 15-го дня жизни
- Для предоперационной профилактики инфекций в хирургии
- Для лечения пациентов с нейтропенией, у которых развивается лихорадка, вероятно, вызванная бактериальной инфекцией
- При лечении пациентов с бактериемией, которая развивается или предполагается в сочетании с вышеупомянутыми инфекциями.

Биотраксон следует вводить в сочетании с другими антибактериальными средствами, когда спектр его действия не включает в себя все бактерии, которые могут привести к развитию данных инфекций (см. раздел «Меры предосторожности»).

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств.

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Способ применения и курс лечения устанавливает врач в зависимости от вида инфекции и интенсивности симптомов заболевания.



Препарат предназначен для парентерального введения – внутримышечного или внутривенного. Режим дозирования устанавливается в зависимости от тяжести и вида инфекции, возраста, массы тела и функции почек пациента.

Биотраксон применяют однократно в течение суток в связи с длительным периодом полувыведения из организма.

Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет (≥ 50 кг)

Доза цефтриаксона*	Кратность введения**	Показания к применению
1 до 2 г	Один раз в сутки	Внебольничная пневмония
		Обострение хронической обструктивной болезни легких
		Инфекции органов брюшной полости
		Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
2 г	Один раз в сутки	Нозокомиальная пневмония
		Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
		Инфекции костей и суставов
2 до 4 г	Один раз в сутки	Лечение пациентов с нейтропенией, у которых отмечается лихорадка, вероятно вызванная бактериальной инфекцией
		Бактериальный эндокардит
		Бактериальный менингит

* При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть применение доз ближе к верхней границе рекомендуемого диапазона.

** Введение два раза в сутки (каждые 12 часов) следует рассмотреть, если применяют дозы более чем 2 г в сутки.

Показания к применению у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет (≥ 50 кг), которые требуют особых схем дозирования.

Острый средний отит

Биотраксон можно применять внутримышечно в однократной дозе от 1 до 2 г. Немногочисленные данные указывают, что в случае, когда течение заболевания тяжелое или стартовая терапия показала свою неэффективность, цефтриаксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе от 1 до 2 г в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика послеоперационных инфекционных осложнений

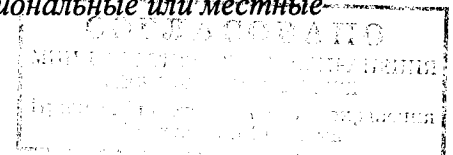
По 2 г в однократной дозе перед хирургической операцией.

Гонорея

По 500 мг однократно, внутримышечно.

Сифилис

Обычно рекомендуемая доза составляет 500 мг до 1 г один раз в сутки, увеличенная при нейросифилисе до 2 г в сутки в течение 10-14 дней. Указания по дозированию в лечении сифилиса, включая сифилис нервной системы, установлены на основании ограниченных данных. *Следует учитывать официальные национальные или местные руководства.*



Диссеминированная форма боррелиоза (ранняя (стадия II) и поздняя (стадия III))
По 2 г один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуется различная продолжительность курса лечения. *Следует учитывать официальные национальные или местные руководства.*

Дети и подростки

Новорожденные, грудные дети и дети в возрасте с 15-го дня жизни до 12 лет (<50 кг)
У детей с массой тела 50 кг и более следует применять обычную дозу для взрослых.

Доза цефтриаксона*	Кратность введения**	Показания к применению
50 до 80 мг/кг массы тела	Один раз в сутки	Инфекции органов брюшной полости
		Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
		Внебольничная пневмония
		Нозокомиальная пневмония
50 до 100 мг/кг массы тела (максимально 4 г)	Один раз в сутки	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
		Инфекции костей и суставов
		Лечение пациентов с нейтропенией, у которых отмечается лихорадка, вероятно вызванная бактериальной инфекцией
80 до 100 мг/кг массы тела (максимально 4 г)	Один раз в сутки	Бактериальный менингит
100 мг/кг массы тела (максимально 4 г)	Один раз в сутки	Бактериальный эндокардит

* При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть применение доз ближе к верхней границе рекомендуемого диапазона.

** Введение два раза в сутки (каждые 12 часов) следует рассмотреть, если применяются дозы более чем 2 г в сутки.

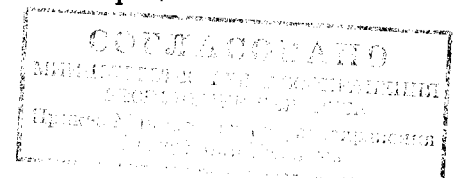
Показания к применению у новорожденных, грудных детей и детей в возрасте с 15-го дня жизни до 12 лет (<50 кг), которые требуют особых схем дозирования.

Острый средний отит

В начале лечения острого среднего отита следует применять Биотраксон в однократной внутримышечной дозе из расчета 50 мг/кг массы тела. Немногочисленные данные указывают, что в случае, когда течение заболевания является тяжелым, а начальная терапия не улучшает состояние, Биотраксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика послеоперационных инфекционных осложнений
50 до 80 мг/кг массы тела в однократной дозе перед хирургической операцией.

Сифилис



Обычно рекомендуемая доза от 75 до 100 мг/кг массы тела один раз в сутки (максимально 4 г) в течение 10-14 дней. Указания по дозированию в лечении сифилиса, включая сифилис нервной системы, установлены на основании ограниченных данных. *Следует учитывать официальные национальные или местные руководства.*

Диссеминированная форма боррелиоза (ранняя (стадия II) и поздняя (стадия III))
50 до 80 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуется различная продолжительность курса лечения. *Следует учитывать официальные национальные или местные руководства.*

Новорожденные в возрасте 0-14 дней

Биотраксон противопоказан недоношенным новорожденным до постконцептуального возраста 41 неделя (гестационный возраст + хронологический возраст).

Дозировка цефтриаксона*	Кратность введения	Показания к применению
20 до 50 мг/кг массы тела	Один раз в сутки	Инфекции органов брюшной полости
		Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
		Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
		Внебольничная пневмония
		Нозокомиальная пневмония
		Инфекции костей и суставов
50 мг/кг массы тела	Один раз в сутки	Лечение пациентов с нейтропенией, у которых отмечается лихорадка, вероятно вызванная бактериальной инфекцией
		Бактериальный менингит
		Бактериальный эндокардит

* При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть применение доз ближе к верхней границе рекомендуемого диапазона.
Не следует превышать максимальную суточную дозу - 50 мг/кг массы тела.

Показания к применению у новорожденных в возрасте 0-14 дней, которые требуют особых схем дозирования.

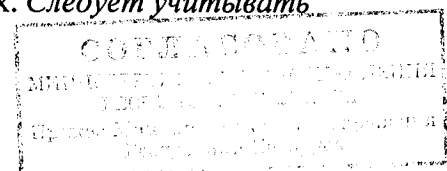
Острый средний отит

В начале лечения острого среднего отита следует применять Биотраксон в однократной внутримышечной дозе из расчета 50 мг/кг массы тела.

Предоперационная профилактика послеоперационных инфекционных осложнений
20 до 50 мг/кг массы тела в однократной дозе перед хирургической операцией.

Сифилис

Обычно рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 10-14 дней. Указания по дозированию в лечении сифилиса, включая сифилис нервной системы, установлены на основании ограниченных данных. *Следует учитывать официальные национальные или местные руководства.*



Длительность применения

Длительность лечения зависит от показаний и тяжести течения заболевания. Согласно общим принципам антибиотикотерапии, применение цефтриаксона следует продолжать в течение 48 до 72 часов после снижения температуры тела пациента или подтверждения эрадикации бактерий.

Применение лекарственного средства Биотраксон у пациентов с нарушениями функции почек или печени

У пациентов с нарушениями функции почек нет необходимости уменьшать дозу цефтриаксона, при условии, что функция печени не нарушена. Только в терминальной стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин) доза цефтриаксона не должна превышать 2 г в сутки. У пациентов, находящихся на диализе, нет необходимости во введении дополнительной дозы после диализа. Цефтриаксон не удаляется с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. Рекомендуется клинический мониторинг с целью оценки безопасности и эффективности.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени и почек

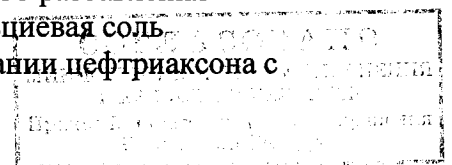
У пациентов с тяжелой дисфункцией печени и почек рекомендуется тщательный мониторинг клинической эффективности и безопасности.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек и печени нет необходимости в изменении дозирования.

Способ применения

- Биотраксон следует вводить путем внутривенной инфузии, по крайней мере, в течение 30 минут (рекомендуемый способ применения) или медленным внутривенным введением в течение 5 минут, или в виде глубокой внутримышечной инъекции. Прерывистую внутривенную инъекцию в течение более чем 5 минут следует выполнять в крупные вены. Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы из расчета 50 мг/кг массы тела или более следует вводить в виде инфузии. У новорожденных внутривенные дозы следует вводить в течение более чем 60 минут, чтобы уменьшить риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»). Внутримышечные инъекции следует выполнять на соответствующую глубину и в относительно большую мышцу; не следует вводить в одно место более чем 1 г. Внутримышечный путь введения следует рассматривать только тогда, когда внутривенное введение невозможно или менее пригодно для данного пациента. Дозы более чем 2 г следует вводить внутривенно.
- Нельзя использовать в качестве растворителя раствор лидокаина.
- Цефтриаксон противопоказан у новорожденных (в возрасте ≤ 28 дней), которым необходимо (или ожидается, что будет необходимым) внутривенное введение растворов, содержащих кальций, включая растворы, содержащие кальций, для непрерывной инфузии, такие как растворы для парентерального питания, в связи с риском образования осадка кальциевой соли цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания»).
- Учитывая риск образования осадка не следует применять растворители, содержащие кальций (например, раствор Рингера или раствор Хартмана) для растворения цефтриаксона во флаконах или для дальнейшего разбавления приготовленного раствора и внутривенного введения. Кальциевая соль цефтриаксона может также выпадать в осадок при смешивании цефтриаксона с



кальцийсодержащим раствором в той же инфузионной линии. Поэтому цефтриаксон нельзя смешивать и вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности»).

- Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений следует ввести цефтриаксон за 30-90 минут до начала операции.
- Перед приготовлением раствора следует ознакомиться с «Инструкцией по приготовлению раствора лекарственного средства».

Инструкция по приготовлению раствора лекарственного средства

Перед применением препарата необходимо проверить срок годности. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.



Для прокола пробки флакона следует использовать иглу диаметром не более 0,8 мм (21 G по шкале Гейдж [G]). Иглой следует проколоть пробку в обозначенном месте, под прямым углом.

Перед введением препарата следует убедиться, что раствор является прозрачным и не содержит нерастворимых частиц. Если раствор мутный или содержит нерастворимые частицы, его нельзя использовать. Раствор может быть бесцветный или иметь светло-желтый цвет, интенсивность окрашивания зависит от вида растворителя и концентрации цефтриаксона.

Для приготовления раствора следует использовать воду для инъекций или один из перечисленных ниже растворителей.

Флаконы по 1 г предназначены для приготовления растворов для внутримышечных или внутривенных инъекций.

Приготовление растворов для инъекций и инфузий

Содержание антибиотика во флаконе	Объем растворителя		
	Внутримышечная инъекция	Внутривенная инъекция	Внутривенная инфузия
1 г	3,5 мл	10 мл	20 мл

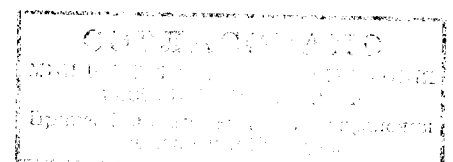
Внутримышечная инъекция

Препарат следует вводить глубоко внутримышечно после разведения в соответствующем количестве воды для инъекций.

Раствор лидокаина нельзя использовать в качестве растворителя.

Дозы более чем 2 г следует вводить внутривенно.

Внутривенная инъекция (5 минут)



Содержимое флакона растворяют в воде для инъекций в объеме, зависящем от дозы, в соответствии с данными в таблице выше.

Внутривенная инфузия (по крайней мере 30 минут)

С целью приготовления растворов для внутривенных инфузий с концентрацией цефтриаксона 50 мг/мл, порошок растворяют указанным в таблице количеством воды для инъекций. Полученный раствор следует разбавить в одном из следующих растворов:

- 0,9% раствор натрия хлорида,
- 5% раствор глюкозы,
- 10% раствор глюкозы,
- 6% раствор декстрана в 5% растворе глюкозы,
- 0,45% раствор натрия хлорида в 2,5% растворе глюкозы.

Учитывая риск образования осадка нельзя применять растворители, содержащие кальций (например, раствор Рингера или раствор Хартмана) для растворения препарата Биотраксон или для дальнейшего разведения приготовленного раствора для внутривенного введения. Кальциевая соль цефтриаксона может также выпадать в осадок при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащим раствором в той же инфузионной линии. Цефтриаксон нельзя вводить через тройник одновременно с кальцийсодержащими внутривенными растворами, а также с внутривенными инфузионными растворами, содержащими кальций, например, для парентерального питания. Однако у других пациентов, кроме новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионные линии будут тщательно промываться между введениями соответствующим раствором.

Хранение растворов

Растворы препарата Биотраксон должны быть введены непосредственно после приготовления.

Приготовленный раствор можно хранить в течение 24 часов в холодильнике, т.е. при температуре от 2°C до 8°C.

Растворы для внутривенных инфузий, приготовленные с использованием натрия хлорида и глюкозы, нельзя хранить в холодильнике (2°C - 8°C), ввиду физической несовместимости этих веществ при низких температурах.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто побочными действиями цефтриаксона являются: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, кожные высыпания и повышение активности трансаминаз.

Частота возникновения побочных действий цефтриаксона определена на основании данных клинических испытаний.

Частота развития побочных действий классифицируется следующим образом:

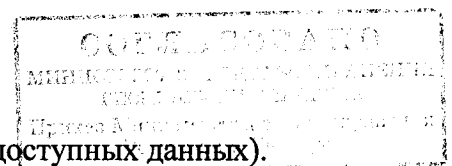
Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Частота неизвестна (не может быть определена на основании доступных данных).



Группы органов и	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ^a
------------------	-------	---------	-------	---------------------------------

систем				
Инфекции и паразитарные инвазии		Грибковая инфекция половых органов	Псевдомембранозный колит ^b	Суперинфекция ^b
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия Лейкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Нарушения свертывания		Гемолитическая анемия ^b Агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактический шок Анафилактические реакции Анафилактоидные реакции Аллергическая реакция ^b
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружения		Судороги
Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата				Ощущение вращения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Бронхоспазм	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ^b Жидкий стул	Тошнота Рвота		Панкреатит ^b Стоматит Глоссит
Нарушения со стороны печени и желчных путей	Повышение активности ферментов печени			Образование преципитатов в желчном пузыре ^b Ядерная желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной	Кожная сыпь	Зуд	Крапивница	Синдром Стивенса-Джонсона ^b

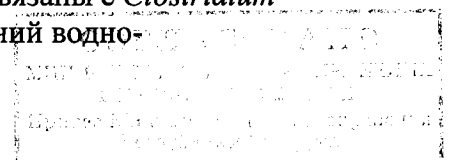
клетчатки				Токсический эпидермальный некролиз ^b Полиморфная эритема Острая генерализованная пустулезная экзантема
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия Глюкозурия	Олигурия Образование преципитатов в почках (обратимое)
Общие нарушения и реакции в месте введения		Тромбофлебит Боль в месте инъекции Лихорадка	Отёк Озноб	
Диагностические исследования		Повышение концентрации креатинина в крови		Ложноположительный результат пробы Кумбса ^b Ложноположительный результат теста на галактоземию ^b Ложноположительный результат определения глюкозы в моче при помощи неэнзиматических методов ^b

^a На основании сообщений в постмаркетинговых исследованиях. Поскольку сообщения о побочных реакциях поступают добровольно и касаются популяции неопределенного размера, то невозможно правильно указать частоту их возникновения, поэтому классифицируются как действия неизвестной частоты.

^b Смотри раздел «Меры предосторожности».

Инфекции и паразитарные инвазии

Сообщения о диарее после лечения цефтриаксоном могут быть связаны с *Clostridium difficile*. Следует провести соответствующую коррекцию нарушений водно-электролитного обмена (см. раздел «Меры предосторожности»).



Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

Отмечены редкие, тяжелые, и в нескольких случаях смертельные побочные действия у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте < 28 дней), получающих внутривенно цефтриаксон и кальций. Преципитаты кальциевой соли цефтриаксона отмечались при вскрытии в легких и почках. Высокий риск образования преципитата у новорожденных является следствием малого объема крови и более длительного, чем у взрослых, периода полувыведения цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства»).

Сообщалось о случаях выпадения в осадок цефтриаксона в почках у детей в возрасте старше 3 лет, леченных высокими суточными дозами (например, ≥ 80 мг/кг массы тела в сутки и более) или после назначения общей дозы, превышающей 10 г цефтриаксона, при дополнительном отягощении другими факторами риска (например, ограниченный прием жидкостей или постельный режим). Риск образования преципитатов возрастает у неподвижных или обезвоженных пациентов. Такие явления могут сопровождаться симптомами или протекать бессимптомно, могут привести к недостаточности почек и анурии и проходят после отмены цефтриаксона (смотри раздел «Меры предосторожности»).

Наблюдалось образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре, в основном у пациентов, леченных высшими дозами по сравнению со стандартной рекомендуемой дозой. Проспективные испытания у детей указывают на переменную частоту образования преципитатов при внутривенном введении – даже более 30% в некоторых испытаниях. Частота образования вероятно может быть меньшей при медленной инфузии (продолжающейся 20-30 минут). Данный эффект обычно протекает бессимптомно, образованию преципитатов редко сопутствуют клинические симптомы, такие как: болевой синдром, тошнота и рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. Образование преципитатов обычно обратимо после прекращения лечения цефтриаксоном (см. раздел «Меры предосторожности»).

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не следует применять препарат при повышенной чувствительности к цефтриаксону или к другим цефалоспориновым антибиотикам.

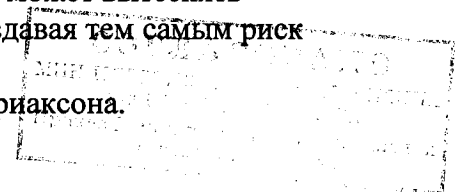
Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любые другие бета-лактамы антибиотики (пенициллины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе.

Цефтриаксон противопоказан:

- недоношенным детям до постконцептуального возраста 41 неделя (гестационный возраст+хронологический возраст);
- доношенным (в возрасте до 28 дней)
- с гипербилирубинемией, гипоальбуминемией, желтухой или ацидозом, потому что в этих условиях возможно нарушение связывания билирубина*;
- если необходимо (или будет необходимо) внутривенное введение кальцийсодержащих лекарственных средств из-за риска осаждения кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Меры предосторожности», «Побочное действие»).

* Исследования в условиях *in vivo* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из соединений с сывороточным альбумином, создавая тем самым риск билирубиновой энцефалопатии у этих пациентов.

Раствор лидокаина нельзя использовать для растворения цефтриаксона.



11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке могут отмечаться симптомы: тошнота, рвота и диарея. Нельзя снизить концентрацию цефтриаксона во время проведения гемодиализа и перитонеального диализа. Специфического антидота нет. Лечение передозировки должно быть симптоматическим.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

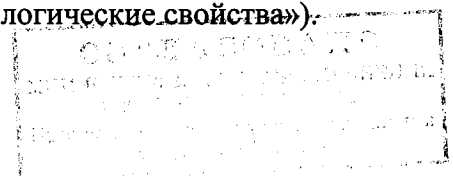
- *Реакции гиперчувствительности*

Так же, как и в случае других бета-лактамовых антибиотиков, на фоне лечения цефтриаксоном наблюдались серьезные и иногда фатальные реакции гиперчувствительности (см. раздел «Побочное действие»). Если развивается тяжелая аллергическая реакция, следует немедленно прекратить введение цефтриаксона и оказать соответствующую неотложную помощь. Перед началом лечения необходимо установить, не было ли у пациента в прошлом тяжелой аллергической реакции на цефтриаксон, другие цефалоспорины или любой другой бета-лактамовый антибиотик. Следует с осторожностью применять цефтриаксон у пациентов с реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамовым антибиотикам в анамнезе.

- Описаны случаи летальных исходов в результате выпадения осадка кальциевой соли цефтриаксона в легких и почках у доношенных новорожденных и у недоношенных на первом месяце жизни. По крайней мере одному из детей вводили цефтриаксон и кальций в разное время и в различные внутривенные инфузионные линии. В доступной научной литературе отсутствуют подтвержденные сообщения о внутрисосудистых преципитатах у других, чем новорожденные, пациентов, леченных цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами, или средствами, содержащими кальций. В исследованиях, проведенных *in vitro*, показано, что у новорожденных отмечается более высокий, чем в других возрастных группах, риск образования осадка кальциевой соли цефтриаксона. У пациентов, независимо от возраста, нельзя смешивать или вводить цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, даже если применяются различные инфузионные линии или вводятся в различные места.

Однако, с целью предупреждения выпадения осадка, у пациентов в возрасте старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионные линии расположены в различных местах организма или сменяются новыми, или тщательно промываются физиологическим раствором между введениями, с целью предупреждения образования осадка. Если у пациента необходимо проведение полного парентерального питания (ППП) с назначением кальцийсодержащих растворов, медицинский персонал должен выбрать альтернативный метод антибактериального лечения, который не связан с риском выпадения осадка. Если у пациента, у которого проводится полное парентеральное питание, необходимо применить цефтриаксон, растворы для парентерального питания и цефтриаксон можно вводить одновременно, но посредством различных инфузионных линий, расположенных в различных местах. Альтернативным решением может быть прекращение парентерального питания ППП на время инфузии цефтриаксона, при условии тщательного промывания инфузионных систем между введениями растворов (смотри разделы «Противопоказания», «Побочное действие», «Фармакологические свойства»).

- *Тяжелая почечная и печеночная недостаточность*



У пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью рекомендуется мониторинг клинической эффективности и безопасности (см. раздел «Способ применения и дозы»).

- *Длительное лечение*

В ходе длительного лечения следует проводить регулярный анализ крови.

- *Колит, чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов*

Были отмечены случаи колита и псевдомембранозного колита, связанные с применением антибактериальных средств, включая цефтриаксон, от легкой степени тяжести до случаев с летальными исходами. Поэтому важно рассматривать этот диагноз у пациентов с диареей, которая произошла во время или после терапии цефтриаксоном (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется прекратить введение цефтриаксона и применить средства, которые воздействуют на *Clostridium difficile*. Не следует применять лекарственные средства, которые ингибируют перистальтику.

Как и в случае применения других антибактериальных средств, лечение цефтриаксоном может привести к суперинфекции с появлением нечувствительных микроорганизмов.

- *Преципитаты в желчном пузыре*

Если наблюдаются тени во время УЗИ, следует учитывать возможность осаждения соли цефтриаксона кальция. Тени, выявленные во время ультразвукового исследования желчного пузыря, ошибочно принимают за камни в желчном пузыре, которые наблюдались наиболее часто в случае применения цефтриаксона в дозе 1 г в сутки и более. Особую осторожность следует соблюдать у детей и подростков. Такие осадки исчезают после лечения цефтриаксоном. Редко осадок кальциевой соли цефтриаксона вызывает клинические симптомы. В этом случае рекомендуется консервативное (безоперационное) лечение. Рекомендуется рассмотреть возможность прекращения терапии цефтриаксоном на основе индивидуальной оценки пользы и риска для пациента (см. раздел «Побочное действие»).

- *Холестаз*

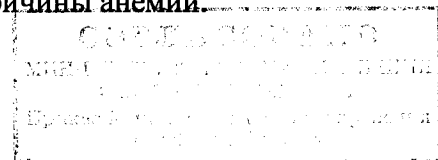
У пациентов, получавших цефтриаксон, наблюдались случаи панкреатита, возможно, из-за билиарной обструкции (см. раздел «Побочное действие»). Большинство пациентов имели факторы риска холестаза и формирования билиарного осадка, например, серьезную терапию, тяжелое заболевание и парентеральное питание в анамнезе. Не исключено, что цефтриаксон является триггером или способствует образованию желчных преципитатов.

- *Нефролитиаз*

- Зарегистрированы случаи образования камней в почках, которые разрешались после прекращения лечения цефтриаксоном (см. раздел «Побочное действие»). Если имеются соответствующие симптомы, рекомендуется выполнить УЗИ. Применение цефтриаксона у пациентов с почечнокаменной болезнью или гиперкальциемией в анамнезе следует рассматривать на основании индивидуальной оценки пользы и риска для пациента.

- У пациентов, получающих цефтриаксон, необходимо учитывать риск развития гемолитической анемии. Имеются данные о тяжелых случаях гемолитической анемии, включая смертельные исходы как у взрослых, так и детей, получавших цефтриаксон. Если у пациента, получающего цефтриаксон, развилась анемия, то следует исключить диагноз, связанный с цефалоспорином ассоциированной анемией и отменить цефтриаксон до установления окончательной причины анемии.

- Диапазон антибактериального действия



Цефтриаксон имеет ограниченный спектр антибактериального действия и не может быть применен в монотерапии некоторых видов инфекции, кроме случаев, когда идентифицирован микроорганизм, вызвавший инфекцию (см. раздел «Способ применения и дозировка»). При инфекции несколькими микроорганизмами, если среди подозреваемых бактерий есть резистентные к цефтриаксону, следует рассмотреть назначение дополнительного антибиотика.

- Раствор лидокаина нельзя использовать для растворения порошка цефтриаксона.
- Биотраксон содержит ионы натрия. В 1 грамме препарата содержится 83 мг натрия (3,6 ммоль). Данную информацию следует учитывать у пациентов со сниженной функцией почек и у пациентов, контролируемых содержание натрия в диете.

Применение лекарственного средства Биотраксон у детей и подростков:

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, детей и подростков установлена для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из его соединений с сывороточным альбумином.

Биотраксон противопоказан недоношенным новорожденным и доношенным новорожденным детям, которые имеют риск билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Применение лекарственного средства Биотраксон у пациентов пожилого возраста

У лиц пожилого возраста с нормальной функцией почек и печени нет необходимости в изменении дозирования.

Применение во время беременности и в период кормления грудью

Беременность

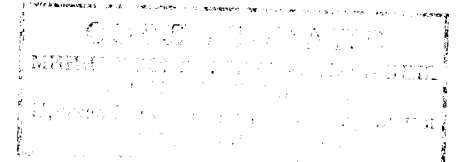
Цефтриаксон проникает через плаценту. Имеются ограниченные данные о применении цефтриаксона у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие на развитие эмбриона и плода, перинатальное или постнатальное развитие. Цефтриаксон можно вводить во время беременности, только если преимущества перевешивают риски, особенно в первом триместре беременности.

Грудное вскармливание

Цефтриаксон выводится из организма с материнским молоком в низких концентрациях, но в терапевтических дозах не оказывает никакого эффекта на новорожденного или ребенка на грудном вскармливании. Однако нельзя исключить риск диареи и грибковых поражений слизистых оболочек. Следует принимать во внимание возможность сенсibilизации. Рекомендуется принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении введения цефтриаксона, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

Во время лечения цефтриаксоном могут наблюдаться нежелательные эффекты (например, головокружение), что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и обслуживанию механизмов (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому показано соблюдение осторожности при вождении автотранспорта или обслуживании механизмов.



13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Учитывая риск образования осадка, нельзя применять растворители, содержащие кальций (например, раствор Рингера или раствор Хартмана), для растворения препарата Биотраксон или для дальнейшего разведения приготовленного раствора для внутривенного введения. Кальциевая соль цефтриаксона может также выпадать в осадок при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащим раствором в той же инфузионной линии. Цефтриаксон нельзя вводить через тройник одновременно с кальцийсодержащими внутривенными растворами, а также с внутривенными инфузионными растворами, содержащими кальций, например, для парентерального питания. Однако у других пациентов, кроме новорожденных, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно вводить последовательно, если инфузионные линии будут тщательно промываться между введениями соответствующим раствором. В исследованиях, проведенных *in vitro*, с применением плазмы взрослых лиц и плазмы из пупочной крови новорожденных установлено, что у новорожденных, отмечается более высокий риск образования осадка кальциевой соли цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозировка», «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Побочное действие»).

Одновременное применение пероральных противосвертывающих препаратов может усиливать антагонистическое действие по отношению к витамину К и повышать риск кровотечения. Может потребоваться контроль значения международного нормализованного отношения (МНО) и соответствующий подбор дозы антагониста витамина К, как во время, так и после лечения цефтриаксоном (см. раздел «Побочное действие»).

Существуют противоречивые доказательства наличия риска усиления токсического действия аминогликозидов на почки во время сочетанного введения с цефалоспоринами. В таких случаях следует применять рекомендуемый в клинической практике мониторинг концентраций данного аминогликозида (и функции почек). Отсутствуют сообщения на тему взаимодействий между цефтриаксоном и пероральными кальцийсодержащими препаратами или между цефтриаксоном, вводимым внутримышечно, и кальцийсодержащими препаратами (внутривенными или пероральными формами).

Не отмечено нарушения функции почек после одновременного введения высоких доз цефтриаксона и сильных диуретиков (например, фуросемида).

Одновременное введение пробенецида не замедляет выведение цефтриаксона. В исследованиях *in vitro* наблюдалось антагонистическое действие цефтриаксона и хлорамфеникола. Клиническое значение этого не известно.

У пациентов, леченных цефтриаксоном, могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Цефтриаксон, как и другие цефалоспорины, может вызывать появление ложноположительного результата теста на галактоземию.

Подобным образом, неэнзиматические методы определения глюкозы в моче могут дать ложноположительные результаты. В связи с этим во время лечения цефтриаксоном концентрацию глюкозы в моче следует определять энзиматическими методами.

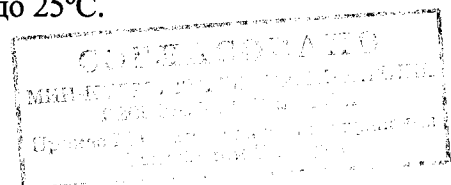
Согласно литературным данным, цефтриаксон несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года.



Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

По 1 стеклянному флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

17. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

Производственный отдел в Духницах

ул. Ожаровска 28/30

05-850 Ожарув Мазовецки

Польша

18. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19

83-200 Старогард Гданьски

Польша

