

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА**Лифаксон****Регистрационный номер:** П N012292/01**Торговое наименование:** Лифаксон**Международное непатентованное или группировочное наименование:** цефтриаксон**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения**Состав на 1 флакон:**

Действующее вещество: цефтриаксон натрия трисеквигидрат 1,193 г (в пересчете на цефтриаксон 1,0 г).

Описание: почти белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - цефалоспорин**Код АТХ:** J01DD04**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика

Цефтриаксон - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения.

Бактериальная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Препарат отличается высокой устойчивостью к действию бета-лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспориноз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

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

120428

Примечание: Метициллиночувствительные *Streptococcus spp.*, резистентны к цефалоспорином, в том числе и цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A.baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Citrobacter diversus* (в т.ч. *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*, *Pasturella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens**, *Serratia spp.* (прочие), *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

*Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования β -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* чувствительная к цефтриаксону *in vitro* в экспериментах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За небольшими исключениями, клинические изоляты *P. Aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *C.difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkya 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.fagilis*) 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 Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

	Чувствительны	Умеренно чувствительны	Устойчивы
<i>Метод разведений</i>			
Подавляющая концентрация, мг/мл	= 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 ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизированные нормативы, например, немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), 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 и возрастают менее чем пропорционально ее увеличению. Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации цефтриаксона в плазме крови (не только свободного цефтриаксона), и объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови.

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%.

После внутривенного болюсного введения 500 мг и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови составила 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г концентрация цефтриаксона в плазме крови составила 80, 150 и 250 мг/л, соответственно. После внутримышечной инъекции значения средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равняется 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 ч его концентрации намного превышают максимальные 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 ч.

Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания составляет примерно 95% при значениях концентрации цефтриаксона в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком плазмы крови цефтриаксона уменьшается с ростом его концентрации, так как связывание насыщаемо и составляет около 85% при значениях концентрации 300 мг/л.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через мозговые оболочки, в наибольшей степени при их воспалении. Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигает 25% от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом и только 2% от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается через 4-6 ч после его внутривенного введения.

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

Метаболизм

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

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменном виде почками, а 40-50% цефтриаксона выводится в неизменном виде кишечником. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У новорожденных детей период полувыведения цефтриаксона увеличен по сравнению с другими возрастными группами. В первые 14 дней жизни концентрация свободного цефтриаксона в плазме крови может быть дополнительно повышена благодаря низкой клубочковой фильтрации и особенностями связывания препарата с белками плазмы крови.

У пациентов детского возраста период полувыведения меньше, чем у новорожденных и взрослых.

Значения плазменного клиренса и объема распределения общего цефтриаксона выше у новорожденных, грудных детей и детей младше 12 лет по сравнению с таковым у взрослых.

Нарушение функции почек или печени

У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в 2 раза) даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Незначительное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения степени связывания с белками плазмы крови и соответствующего увеличения непочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения не увеличивается. У таких пациентов происходит компенсаторное повышение почечного клиренса. Причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата на фоне увеличения объема распределения.

Пациенты старческого возраста

У пациентов старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или три раза больше, чем у взрослых пациентов.

Показания к применению

Бактериальные инфекции, вызванных чувствительными к цефтриаксону возбудителями:

- сепсис;
- менингит;
- диссеминированная болезнь Лайма (II и III стадии заболевания);
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта);
- инфекции костей и суставов;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- раневые инфекции;
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции дыхательных путей (особенно пневмония);
- инфекции ЛОР-органов;
- инфекции половых органов, включая гонорею.

Периоперационная профилактика инфекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность

Повышенная чувствительность к цефтриаксону и любому другому компоненту препарата.

Повышенная чувствительность к цефалоспорином.

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β -лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапены) в анамнезе.

Недоношенные дети

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Доношенные новорожденные (≤ 28 -дневного возраста)

Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследование *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснить билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).

Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным. Новорожденные (≤ 28 -дневного возраста), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом, в отдельных случаях был использован один венозный доступ и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения, также, описан как минимум, один случай с летальным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсберегающих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Пострегистрационные наблюдения»).

Лидокаин

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.

С осторожностью

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапены) в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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 плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка.

Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Препарат Лифаксон вводят внутривенно и внутримышечно струйно или капельно.

Взрослые и дети старше 12 лет ≥ 50 кг: назначают по 1-2 г 1 раз в сутки (каждые 24 ч). В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличить до 4 г.

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

Обычно курс лечения составляет 4-14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное введение.

Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней.

Введение

Растворы препарата должны использоваться сразу после приготовления.

Не использовать для разведения препарата кальцийсодержащие растворы!

Внутримышечное введение

Для внутримышечного введения содержимое флакона необходимо растворить в 3,5 мл 1% раствора лидокаина. Рекомендуется вводить не более 1 г препарата в одну ягодичу. Полученный раствор нельзя вводить внутривенно.

Внутривенное введение

Для внутривенной инъекции 1 г препарата необходимо растворить в 10 мл стерильной воды для инъекций. Вводят внутривенно медленно в течение 5 минут.

Внутривенная инфузия

Продолжительность внутривенной инфузии составляет не менее 30 минут.

Для внутривенной инфузии 2 г препарата Лифаксон растворяют в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионов кальция: 0,9 % раствор натрия хлорида, 0,45% % раствор натрия хлорида +2.5 %, 5 % или 10 % раствор декстрозы, 6 % раствор декстрана в 5% растворе декстрозы, 6-10 % раствор гидроксиэтилкрахмала, вода для инъекций. Растворы препарата Лифаксон **нельзя** смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, за исключением вышеперечисленных выше, из-за возможной несовместимости.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Лифаксон для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешивании препарата Лифаксон и кальцийсберегающих растворов при использовании одного венозного доступа.

Нельзя использовать цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарат цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. раздел «взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии цефтриаксона для внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (для внутривенного или перорального применения).

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. Суточная доза препарата не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин.

Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе, поэтому введение пациенту дополнительной дозы препарата цефтриаксон после окончания диализа не требуется.

При **сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности** следует тщательно наблюдать за эффективностью и безопасностью применения препарата.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Обычные дозы для взрослых без поправок на возраст при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Дети

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

При назначении препарата цефтриаксон один раз в сутки, рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

- новорожденные (до 14 дней): по 20-50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки. Суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела.
- новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет) назначают по 20-80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки.
- детям с массой тела >50 кг назначают дозы для взрослых.

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Менингит

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.

При **менингококковом менингите** наилучшие результаты достигались при продолжительности лечения 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae*, - 6 дней, *Streptococcus pneumoniae*, - 7 дней.

Болезнь Лайма

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней; максимальная суточная доза - 2 г.

Гонорея

(вызванная штаммами, образующими и необразующими пенициллиназу)

Взрослым и детям старше 12 лет ≥ 50 кг назначают однократное внутримышечное введение в дозе 250 мг цефтриаксона.

Острый средний отит

При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г).

Взрослым рекомендуется однократное внутримышечное введение в дозе 1-2 г. Согласно ограниченным данным, в тяжелых случаях или при неэффективности предыдущей терапии, цефтриаксон может быть эффективен при внутримышечном введении в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска препарат вводят в дозе 1-2 г однократно за 30-90 мин до начала операции.

При операциях на толстой и прямой кишке - эффективно одновременное (но раздельное, см. раздел «Способ применения и дозы») введение Цефтриаксона и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), зарегистрированными на фоне терапии цефтриаксоном в клинических исследованиях, являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Для описания частоты нежелательных реакций, используется следующая классификация: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем и органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – микозы половых органов; редко – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, нечасто - гранулоцитопения, анемия, коагулопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, неоформленный стул; нечасто - тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; нечасто – зуд; редко – крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко- гематурия, глюкозурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто - флебит, болезненность в месте введения, повышение температуры тела; редко – отеки, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение концентрации креатинина в крови.

Пострегистрационное наблюдение

Ниже описаны побочные явления, наблюдавшиеся при применении препарата цефтриаксона в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся побочных явлений, а также их связи с применением препарата цефтриаксона, не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, стоматит, глоссит, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитоз, увеличение тромбопластинового и протромбинового времени, снижение протромбинового времени, гемолитическая анемия. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых побочных реакций (эксудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)).

Нарушения со стороны нервной системы: судороги.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Инфекционные и паразитарные заболевания: суперинфекции.

Известны также следующие нежелательные реакции: образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия,

Гипербилирубинемия, олигоурия, вагинит, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, носовое кровотечение, желтуха, ощущение сердцебиения, сывороточная болезнь, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам исследования аутопсии у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения. Также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Особые указания»).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата (≥ 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически, может приводить к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом цефтриаксона.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутримышечная инъекция *без применения лидокаина* болезненна.

Лабораторные и инструментальные данные: при лечении препаратом цефтриаксона у больных могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию.

Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче ферментными методами, поэтому в ходе терапии препаратом цефтриаксона глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

Цефтриаксон может вызывать недостоверное снижение показателей гликемии, полученных с помощью некоторых устройств мониторинга содержания глюкозы в крови. См. указания в руководстве по применению используемого устройства.

При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота и диарея.

Лечение

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 цефтриаксона и "петлевых" диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоринами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови.

Употребление алкоголя после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотеразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспоринам.

Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. Во время исследований *in-vitro* отмечались антагонистические эффекты при одновременном применении препарата с хлорамфениколом.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Цефтриаксон для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может

происходить и при смешивании препарата цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа.

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Цефтриаксон, подавляя кишечную флору, препятствует синтезу витамина К. При одновременном назначении с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов (НПВС, салицилаты, сульфинпиразон), увеличивается риск развития кровотечений. При одновременном назначении с антикоагулянтами отмечается усиление действия последних. Следует постоянно контролировать параметры свёртывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после терапии препаратом Лифаксон.

Цефтриаксон и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других β -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При возникновении тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом необходимо отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

Содержание натрия

В 1 г препарата Лифаксон содержится 3,6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Лифаксон возможно развитие аутоимунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом.

При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Диарея, вызванная Clostridium difficile (Cl. Difficile)

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Cl. Difficile*, различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *Cl. Difficile*. В свою очередь, *Cl. Difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *Cl. Difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать коэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *Cl. Difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *Cl. Difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками.

При подозрении или подтверждения диареи, вызванной *Cl. Difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *Cl. Difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *Cl. Difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекции

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

Изменения протромбинового времени

У пациентов, получавших цефтриаксон, 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.

Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в лёгких и почках новорожденных. Теоретически существует вероятность взаимодействия цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами для внутривенного

введения и у других возрастных групп пациентов, поэтому цефтриаксон не должен смешиваться с кальцийсодержащими растворами (в том числе для парентерального питания), а также вводиться одновременно, в том числе через отдельные доступы для инфузий на различных участках. Теоретически на основании расчёта 5-ти периодов полувыведения цефтриаксона интервал между введением цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов должен составлять не менее 48 ч. Данные по возможному взаимодействию цефтриаксона с кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или для перорального приёма) отсутствуют. После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявились 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 цефтриаксона. 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.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, препарат Лифаксон не следует смешивать и назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействия с другими лекарственными средствами», подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Пакреатит

У пациентов, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развившегося возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проведенная терапия препаратом, тяжелые сопутствующие заболевания, полное парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую роль образования преципитатов в желчных путях под влиянием цефтриаксона.

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат

Лифаксон нельзя применять у новорожденных, особенно у недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

Длительное лечение

При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении необходимо регулярно проводить полный анализ крови.

Серологические исследования

При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом).

Цефтриаксон может вызывать недостоверное снижение показателей гликемии, полученных с помощью некоторых устройств мониторинга содержания глюкозы в крови. См. указания в руководстве по применению используемого устройства.

При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

Раствор для инъекций лидокаина, не рекомендуется применять у новорожденных. Оптимальная сывороточная концентрация лидокаина, позволяющая избежать такой токсичности, как судороги и аритмии, у новорожденных не установлена. Внутримышечное введение лидокаина может повышать активность креатинфосфокиназы, что может затруднить диагностику острого инфаркта миокарда. Показано, что лидокаин может вызывать порфирию у животных; применение препарата у пациентов с порфирией следует избегать. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с коагулопатией. Терапия антикоагулянтами (например, гепарином), нестероидными противовоспалительными препаратами или плазмозаменителями повышает склонность к кровотечениям. Случайное повреждение сосудов может привести к тяжелым кровотечениям. При необходимости следует проверить время кровотечения, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и содержание тромбоцитов; у пациентов с полной и неполной блокадой внутрисердечной проводимости, поскольку местные анестетики могут угнетать АВ-проводимость; необходимо тщательно наблюдать за пациентами с судорожными расстройствами на предмет симптоматики со стороны ЦНС. Низкие дозы лидокаина также могут повышать судорожную готовность. У пациентов с синдромом Мелькерссона-Розенталя аллергические и токсические реакции со стороны нервной системы в ответ на введение местных анестетиков могут развиваться чаще;

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами.

Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с механизмами. Однако, во время терапии препаратом Лифаксон следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами.

Форма выпуска

По 1,0 г действующего вещества в стеклянные флаконы вместимостью 10 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

По 1, 5, 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Комплектная упаковка с растворителем. Один флакон препарата и 1 ампулу с растворителем («Вода для инъекций») 10 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 664007,

г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д.2, оф.3.

Адрес производственной площадки:

г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д.184.

Тел. (3952)550355, факс 550325

Адрес для приема претензий:

ЗАО "Фармгид", Россия

115088, Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2, офис 304.

Тел.: +7 (495)786 25 18;

+7 (495) 677 62 51

Генеральный директор



Бхусан Бхарат

