

4253 - 2018

**МЕДАКСОН
(MEDAXONE)**
Инструкция по применению
(информация для пациентов)

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от	№
КЛС №	от

Торговое название препарата: Медаксон (Medaxone)

Международное название препарата: Цефтриаксон (Ceftriaxone).

Состав

Каждый флакон содержит цефтриаксона 1 г (в виде цефтриаксона натрия).

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Описание

Почти белый или желтоватый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные лекарственные средства для системного применения. Цефалоспорины третьего поколения. Код АТС: J01DD04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Цефтриаксон ингибирует синтез оболочки бактериальной клетки после сцепления с пенициллинсвязывающими белками. Это приводит к нарушению биосинтеза оболочки клетки (пептидогликана), что ведет к лизису и смерти бактериальной клетки.

Резистентность

Бактериальная резистентность к цефтриаксону может быть вызвана одним или несколькими из следующих механизмов:

- Гидролиз бета-лактамазами, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазами и ферментами АМФ С, который может быть индуцирован или стабильно подавлен у некоторых аэробных грамотрицательных видов бактерий.
- Сниженная аффинность пенициллинсвязывающих белков к цефтриаксону.
- Непроницаемость наружной мембраны у грамотрицательных организмов.
- Бактериальный эффлюксный насос.

Пограничные значения определения антимикробной чувствительности

Пограничные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), установленные Европейским комитетом по тестированию на антимикробную чувствительность (EUCAST), выглядят следующим образом:

Патоген	Метод серийных разведений (МИК, мг/л)	
	Восприимчивые	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2
Виды <i>Staphylococcus</i>	a.	a.
Виды <i>Streptococcus</i> (группы А, В, С и G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 ^c	>2
Группа вириданс <i>Streptococci</i>	≤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
Не связанные с конкретным видом	≤1 ^d	>2

- a. Чувствительность, полученная на основе чувствительности к цефотоксиму.
- b. Чувствительность, полученная на основе чувствительности к пенициллину.
- c. Изоляты с МИК цефтриаксона выше контрольных значений чувствительности встречаются редко; в случае их обнаружения необходимо проведение повторного анализа, а при подтверждении – направление в референтную лабораторию.
- d. Пограничные значения применяются к суточной внутривенной дозе 1 г x 1 и высокой дозе не менее 2 г x 1.

Клиническая эффективность в отношении специфичных патогенов

Распространенность приобретенной резистентности может отличаться географически и со временем к избранным видам, поэтому желательна локальная информация по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за экспертным советом, когда локальная распространенность резистентности такова, что применение цефтриаксона при как минимум нескольких типах инфекций находится под вопросом.

<p><u>Обычно чувствительные организмы</u></p> <p><u>Грамположительные аэробные бактерии</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (восприимчивые к метициллину)[‡] Коагулазоотрицательные <i>Staphylococci</i> (восприимчивые к метициллину)[‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Группа А) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Группа В) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Группа вириданс <i>Streptococci</i></p> <p><u>Грамотрицательные аэробные бактерии</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> Виды <i>Providencia</i> <i>Treponema pallidum</i></p>
<p><u>Виды микроорганизмов, которые могут приобретать резистентность</u></p> <p><u>Грамположительные аэробные бактерии</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><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></p> <p><u>Анаэробные бактерии</u> Виды <i>Bacteroides</i> Виды <i>Fusobacterium</i> Виды <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p><u>Природоустойчивые микроорганизмы</u></p> <p><u>Грамположительные аэробные бактерии</u> Виды <i>Enterococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><u>Грамотрицательные аэробные бактерии</u> <i>Acinetobacter baumannii</i></p>

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

4253 - 2018

Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
 Анаэробные бактерии
Clostridium difficile
 Другие:
 Виды *Chlamydia*
 Виды *Chlamydophila*
 Виды *Mycoplasma*
 Виды *Legionella*
Ureaplasma urealyticum

‡ Все резистентные к метициллину стафилококки резистентны к цефтриаксону.

+ Показатели резистентности >50% как минимум в одном регионе.

% Штаммы, вырабатывающие бета-лактамазу расширенного спектра, всегда резистентны.

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенного струйного введения 500 мг и 1 г цефтриаксона средние пиковые концентрации цефтриаксона в плазме составляют 120 и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона плазменные уровни цефтриаксона составляют приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно. После внутримышечной инъекции средние пиковые концентрации цефтриаксона в плазме составляют приблизительно половинные значения по сравнению со значениями, которые наблюдаются после внутривенного введения эквивалентной дозы. Максимальная плазменная концентрация после разовой внутримышечной дозы в 1 г составляет около 81 мг/л и достигается через 2-3 часа после введения.

Площадь под кривой «концентрация в плазме-время» после внутримышечного введения эквивалентна площади, полученной после внутривенного введения эквивалентной дозы.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7–12 литров. Концентрации, значительно превышающие минимальные ингибирующие концентрации для наиболее значимых патогенов, обнаруживаются в тканях, включая легкие, сердце, желчевыводящие пути/печень, миндалины, среднее ухо и слизистую носа, кости, а также в спинномозговой, плевральной, синовиальной жидкостях и соке предстательной железы. При повторном применении отмечается повышение средней пиковой 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 определенные ткани

Цефтриаксон проникает в оболочку головного мозга. Максимальное проникновение происходит при воспаленной оболочке головного мозга. Как сообщается, средние пиковые концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости у пациентов с бактериальным менингитом составляют до 25 % от плазменных уровней по сравнению с 2 % от плазменного уровня у пациентов с невоспаленной оболочкой головного мозга. Пиковые концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигаются приблизительно через 4-6 часов после внутривенного введения. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер и выводится с грудным молоком в низких концентрациях (см. раздел 4.6).

Связывание белка

Цефтриаксон обратимо связан с альбумином. Связывание с белками плазмы составляет около 95% при плазменных концентрациях ниже 100 мг/л. Связывание носит насыщаемый характер, и доля связывания снижается с повышением концентрации (до 85 % при плазменной концентрации 300 мг/л).

Биотрансформация

Цефтриаксон не метаболизируется системно; вместо этого он превращается кишечной микрофлорой в неактивные метаболиты.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Выведение

Плазменный клиренс общего цефтриаксона (связанного и несвязанного) составляет 10 - 22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 5 – 12 мл/мин. 50 - 60% цефтриаксона выводится в неизменном виде с мочой, преимущественно клубочковой фильтрацией, в то время как 40 - 50% выводится в неизменном виде с желчью. Период полувыведения общего цефтриаксона у взрослых составляет около 8 часов.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

У пациентов с дисфункцией почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется минимально в виде незначительного увеличения периода полувыведения (меньше чем в два раза), даже у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Относительно умеренное увеличение периода полувыведения при нарушении функции почек объясняется компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения связывания с белком и соответствующего повышения непочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения цефтриаксона не повышается в связи с компенсаторным повышением почечного клиренса. Это также происходит вследствие повышения содержания свободной фракции цефтриаксона в плазме, что вносит свой вклад в наблюдаемое парадоксальное увеличение общего клиренса препарата с увеличением объема распределения, идущего параллельно с общим клиренсом.

Пожилые люди

У пожилых людей в возрасте старше 75 лет средний период полувыведения обычно в два-три раза выше, чем у взрослых в молодом возрасте.

Педиатрическое население

Период полувыведения у новорожденных удлиняется. С рождения и до 14 дней уровни свободного цефтриаксона могут далее быть увеличены факторами, такими как сниженная клубочковая фильтрация и измененное связывание белка. В детском возрасте период полувыведения ниже, чем у новорожденных или взрослых.

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

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер, и все основные фармакокинетические параметры за исключением периода полувыведения зависят от дозы, если основаны на общих концентрациях препарата, возрастая меньше, чем пропорционально принятой дозе. Нелинейность связана с насыщением связывания с белками плазмы и, следовательно, наблюдается в отношении общей концентрации цефтриаксона в плазме, но не в отношении свободного (несвязанного) цефтриаксона.

Соотношение фармакокинетики/фармакодинамики

Как и для других бета-лактамов, соотношение фармакокинетики и фармакодинамики, демонстрирующее наилучшую корреляцию с эффективностью *in vivo*, представляет собой часть времени от интервала дозирования, в течение которого несвязанная концентрация остается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) цефтриаксона для индивидуальных целевых видов (т.е. %T > МИК).

Доклинические данные по безопасности

На основании исследований у животных получены свидетельства того, что высокие дозы соли цефтриаксона кальция приводили к образованию конкрементов и осадка в желчном пузыре у собак и обезьян, которое оказалось обратимым. В ходе исследований у животных не было получено свидетельств токсичности в отношении репродуктивности и генотоксичности. Исследования канцерогенности цефтриаксона не проводили.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Показания к применению

Медаксон показан при лечении следующих инфекций у взрослых и детей, включая доношенных новорожденных (с рождения):

- Бактериальный менингит
- Внебольничная пневмония
- Внутрибольничная пневмония
- Острое воспаление среднего уха
- Внутрибрюшные инфекции
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
- Инфекции костей и суставов
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Гонорея
- Сифилис
- Бактериальный эндокардит

Медаксон может применяться:

Для лечения обострений хронического обструктивного заболевания легких у взрослых.

Для лечения генерализованной болезни Лайма (начальной (II этап) и поздней (III этап) стадии) у взрослых и детей, включая новорожденных с 15 дня жизни.

Для предоперационной профилактики инфекций в месте проведения хирургического вмешательства.

При лечении пациентов с нейтропенией с лихорадкой при подозрении на связь с бактериальной инфекцией.

При лечении пациентов с бактериемией, ассоциированной с какой-либо из перечисленных выше инфекций, или при подозрении на это.

Медаксон следует применять одновременно с другими антибактериальными препаратами, если возможный диапазон вызывающих заболевание бактерий не попадает в спектр его действия (см. раздел Меры предосторожности).

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефтриаксону, любому другому цефалоспоринолу. Реакции повышенной чувствительности тяжелой степени (такие как анафилактическая реакция) на любой другой вид бета-лактаминового антибактериального средства (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Цефтриаксон противопоказан:

Недоношенным новорожденным вплоть до постконцептуального возраста в 41 неделю (гестационный возраст + хронологический возраст)*

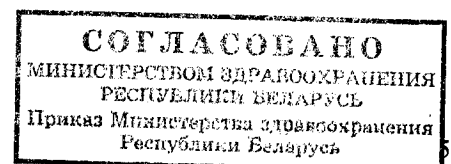
Доношенным новорожденным (в возрасте до 28 дней):

- с гипербилирубинемией, желтухой, а также гипоальбуминемией или ацидозом в связи с тем, что при этих состояниях существует вероятность нарушения связывания билирубина*

- если им требуется (или ожидается, что им потребуется) внутривенное введение препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов в связи с риском осаждения соли цефтриаксона кальция (см. разделы Меры предосторожности, Побочное действие и Несовместимость лекарственных средств).

* Исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может замещать билирубин в участках связывания сывороточного альбумина, приводя к возможному риску билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Нельзя вводить растворы, содержащие лидокаин.



Способ применения и дозыРежим дозирования

Доза зависит от степени тяжести, восприимчивости, участка и типа инфекции, а также от возраста и печеночно-почечной функции пациента.

Дозы, рекомендуемые в таблицах ниже, представляют собой обычно рекомендуемые дозы при данных показаниях к применению. В частности, в тяжелых случаях следует рассматривать введение самых высоких доз из рекомендованного диапазона.

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

Доза сона*	цефтриак-	Частота введения**	Показания к применению
1-2 г		Один раз в день	Внебольничная пневмония
			Обострения хронического обструктивного заболевания легких
			Внутрибрюшные инфекции
			Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
2 г		Один раз в день	Внутрибольничная пневмония
			Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
			Инфекции костей и суставов
2-4 г		Один раз в день	Лечение пациентов с нейтропенией и лихорадкой, которая предположительно связана с бактериальной инфекцией
			Бактериальный эндокардит
			Бактериальный менингит

* При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть наиболее высокие дозы из рекомендованного диапазона дозы.

** При введении доз, превышающих 2 г в сутки, следует рассмотреть применение дважды в день (каждые 12 часов).

Показания к применению у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет (≥ 50 кг), при которых требуется особый режим дозирования:

Острое воспаление среднего уха

Может быть введена однократная внутримышечная доза Медаксона 1-2 грамма.

Ограниченные данные дают возможность предположить, что в случаях тяжелой степени тяжести заболевания у пациента или если предыдущая терапия не принесла результата, Медаксон может быть эффективен в виде внутримышечной дозы 1-2 грамма в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекций в месте проведения хирургического вмешательства

2 г в качестве разовой предоперационной дозы.

Гонорея

500 мг в качестве разовой внутримышечной дозы.

Сифилис

Обычно рекомендуемые дозы для лечения нейросифилиса составляют 500 мг - 1 г один раз в день с повышением до 2 г один раз в день в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозе при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на ограниченных данных.

Следует принимать во внимание национальные или местные руководства.

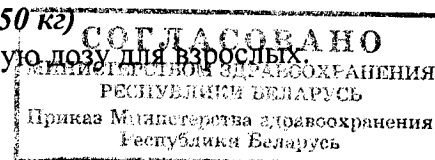
Генерализованная болезнь Лайма (начальной (II этап) и поздней (III этап) стадии)

2 г один раз в день в течение 14-21 дней. Рекомендованная продолжительность лечения может отличаться, поэтому следует принимать во внимание национальные или местные руководства.

Детское население

Дети в возрасте от 15 дней до 12 лет (с массой тела < 50 кг)

Детям с массой тела 50 кг и больше следует давать обычную дозу для взрослых.



Доза цефтриаксона*	Частота введения**	Показания к применению
50-80 мг/кг	Один раз в день	Внутрибрюшинные инфекции
		Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
		Внебольничная пневмония
		Внутрибольничная пневмония
50-100 мг/кг (макс. 4 г)	Один раз в день	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
		Инфекции костей и суставов
		Для лечения пациентов с нейтропенией с лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию
80-100 мг/кг (макс. 4 г)	Один раз в день	Бактериальный менингит
100 мг/кг (макс. 4 г)	Один раз в день	Бактериальный эндокардит

* При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть наиболее высокие дозы из рекомендованного диапазона дозы.

** При введении доз, превышающих 2 г в сутки, следует рассмотреть применение дважды в день (каждые 12 часов).

Показания к применению у новорожденных, младенцев и детей в возрасте от 15 дней до 12 лет (<50 кг), при которых требуется особый режим дозирования:

Острое воспаление среднего уха

В виде начального лечения острого воспаления среднего уха может быть введена однократная внутримышечная доза Медаксона 50 мг/кг. Ограниченные данные дают возможность предположить, что в случаях тяжелой степени тяжести заболевания у пациента или если предыдущая терапия не принесла результата, Медаксон может быть эффективен в виде внутримышечной дозы 50 мг/кг в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекций в месте проведения хирургического вмешательства

50-80 мг/кг в качестве разовой предоперационной дозы.

Сифилис

Обычно рекомендуемые дозы составляют 75-100 мг/кг (макс. 4 г) один раз в день в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозе при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на очень ограниченных данных. Следует принимать во внимание национальные или местные руководства.

Генерализованная болезнь Лайма (начальной (II этап) и поздней (III этап) стадии)

50-80 мг/кг один раз в день в течение 14-21 дня. Рекомендованная продолжительность лечения может отличаться, поэтому следует принимать во внимание национальные или местные руководства.

Новорожденные от 0 до 14 дней

Медаксон противопоказан недоношенным новорожденным вплоть до постконцептуально-го возраста в 41 неделю (гестационный возраст + хронологический возраст).

Доза цефтриаксона*	Частота введения**	Показания к применению
20-50 мг/кг	Один раз в день	Внутрибрюшинные инфекции
		Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
		Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
		Внебольничная пневмония
		Внутрибольничная пневмония
		Инфекции костей и суставов
		Для лечения пациентов с нейтропенией с лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию
50 мг/кг	Один раз в день	Бактериальный менингит
		Бактериальный эндокардит

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

* При подтвержденной бактериемии следует рассмотреть наиболее высокие дозы из рекомендованного диапазона дозы. Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг.

Показания к применению у новорожденных в возрасте от 0 до 14 дней, по которым требуется особый режим дозирования:

Острое воспаление среднего уха

В виде начального лечения острого воспаления среднего уха может быть введена однократная внутримышечная доза Медаксона 50 мг/кг.

Предоперационная профилактика инфекций в месте проведения хирургического вмешательства

20-50 мг/кг в качестве разовой предоперационной дозы.

Сифилис

Обычно рекомендуемые дозы составляют 50 мг/кг один раз в день в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозе при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на очень ограниченных данных. Следует принимать во внимание национальные или местные руководства.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения отличается в зависимости от течения болезни. Как при стандартной терапии антибиотиками, введение цефтриаксона следует продолжить в течение 48 – 72 часов после нормализации температуры или после доказанной эрадикации бактерий.

Пациенты пожилого возраста

При условии удовлетворительной функции почек и печени коррекция дозы для пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеющиеся данные не указывают на необходимость корректировки дозы при нарушении функции печени легкой или средней степени тяжести при условии, что функция почек не нарушена.

Данные исследований для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести отсутствуют (см. раздел Фармакокинетика).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек отсутствует необходимость снижать дозу цефтриаксона при условии, что функция печени не нарушена. Только в случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин) доза цефтриаксона не должна превышать 2 г в сутки.

У пациентов, проходящих диализ, введение дополнительной дозы препарата после диализа не требуется.

Цефтриаксон не выводится перитонеальным или гемодиализом. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности.

Пациенты с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью

Для пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью рекомендуется тщательный клинический мониторинг безопасности и эффективности.

Способ применения

Медаксон может вводиться в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 минут (предпочтительный путь введения) или в виде медленной внутривенной инъекции в течение более 5 минут или в виде глубокой внутримышечной инъекции. Внутривенное прерывистое введение следует осуществлять в течение более 5 минут предпочтительно в более крупные вены. Внутривенные дозы 50 мг/кг или более младенцам и детям до 12 лет следует вводить посредством инфузии. У новорожденных внутривенное введение должно превышать 60 минут для снижения потенциального риска билирубиновой энцефалопатии (см. раздел Противопоказания и Меры предосторожности). Внутримышечные инъекции следует вводить глубоко в относительно крупную мышцу, в один участок следует вводить не более 1

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

грамма. Внутримышечное введение следует рассматривать в тех случаях, когда внутривенное введение невозможно или является менее подходящим для пациента. В случае доз, превышающих 2 грамма, следует осуществлять внутривенное введение.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 28 дней), если им требуется (или если ожидается, что им потребуется) лечение внутривенными кальцийсодержащими растворами, включая непрерывные кальцийсодержащие инфузии, такие как парентеральное питание, в связи с риском осаждения цефтриаксона кальция (см. раздел Противопоказания).

Запрещено использовать содержащие кальций разбавители (такие как раствор Рингера или Хартмана) для восстановления флаконов с цефтриаксоном или далее разбавлять флакон с восстановленным раствором для внутривенного введения, поскольку может образоваться осадок. Осаждение цефтриаксона кальция также может произойти при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной системе для внутривенного введения. Таким образом, цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы запрещено смешивать или вводить одновременно (см. разделы Противопоказания, Меры предосторожности и Несовместимость лекарственных средств).

Для предоперационной профилактики инфекций на участке хирургического вмешательства следует вводить цефтриаксон за 30-90 минут до начала операции.

Инструкции по восстановлению лекарственного средства перед применением:

Восстановление:

Восстановление должно проводиться в надлежащих асептических условиях. После восстановления получают бледно-желтый раствор, который следует визуально исследовать на предмет наличия каких-либо чужеродных твердых частиц и отбрасывать, если таковые наблюдаются. Рекомендуется, чтобы восстановленный раствор использовался сразу после приготовления. Растворы сохраняют удовлетворительную эффективность в течение шести часов при температуре, не превышающей 25°C , и до двадцати четырех часов при температуре от 2 до 8°C . Флаконы Медаксона предназначены только для одноразового использования, неиспользованный препарат или его остаток следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Внутримышечное введение:

1 г препарата необходимо развести в 3,5 мл воды для инъекций и ввести глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г препарата в одну ягодичцу.

Внутривенная инъекция:

Концентрации для внутривенной инъекции: 100 мг / мл.

Для восстановления используется вода для инъекций. Введение осуществляется путем медленной внутривенной инъекции в течение не менее 5 минут.

Внутривенная инфузия:

Концентрации для внутривенной инфузии: 50 мг / мл.

2 г цефтриаксона следует растворить в 40 мл одного из следующих растворов, не содержащих кальция: 5% или 10% раствор глюкозы для внутривенного введения, 0,9% раствор хлорида натрия для внутривенного введения, 0,45% раствор хлорида натрия с 2,5% раствором глюкозы для внутривенного введения, 6% раствор декстрана с 5% раствором глюкозы для внутривенного введения; 6-10% раствор гидроксипропилкрахмала для внутривенного введения. Вливание должно проводиться не менее 30 минут.

Растворители:

Растворители, содержащие кальций (например, раствор Рингера или раствор Хартмана), не должны использоваться для восстановления флаконов цефтриаксона или для дальнейшего разбавления восстановленного флакона для внутривенного введения, так как может образоваться осадок. Осаждение цефтриаксон-кальция может также возникать, когда цефтриаксон смешивается с кальцийсодержащими растворами в той же линии введения IV. Поэтому цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы нельзя смешивать или вводить одновременно

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

(см. Разделы Противопоказания, Меры предосторожности и Несовместимость лекарственных средств).

Запрещено использовать в качестве растворителя лидокаин (смотрите раздел Противопоказания).

Меры предосторожности

Реакции повышенной чувствительности

Как и для всех остальных бета-лактамов антибактериальных средств, сообщалось о серьезных и иногда фатальных реакциях гиперчувствительности (см. раздел Побочное действие). В случае тяжелых реакций повышенной чувствительности следует немедленно прекратить лечение цефтриаксоном и начать соответствующие меры оказания скорой помощи. Перед началом лечения следует установить, имеется ли у пациента в анамнезе история тяжелых реакций повышенной чувствительности на цефтриаксон, на другие цефалоспорины или другой тип бета-лактамов средств. Следует соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с реакциями повышенной чувствительности, протекающими не в тяжелой степени, на другие бета-лактамы средства.

Сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайела/токсический эпидермальный некролиз); однако частота этих явлений не известна (см. раздел Побочное действие).

Взаимодействие с кальцийсодержащими средствами

Были описаны случаи со смертельным исходом в связи с осаждением цефтриаксона кальция в легких и почках у недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. Как минимум один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через разные системы внутривенного введения. В имеющихся научных данных отсутствуют отчеты о подтвержденном внутрисосудистом осадке у других групп пациентов, кроме новорожденных, которые получали лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими препаратами. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что у новорожденных присутствует повышенный риск осаждения цефтриаксона кальция по сравнению с другими возрастными группами.

У пациентов любого возраста запрещено смешивать или одновременно вводить цефтриаксон и любые кальцийсодержащие внутривенные растворы, даже через разные системы для внутривенного введения или в разные участки введения. Тем не менее, у пациентов в возрасте старше 28 дней от роду цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы могут вводиться последовательно один за другим при условии использования инфузионных систем на разных участках, или если инфузионные системы заменяются или тщательно промываются между инфузиями физиологическим солевым раствором во избежание образования осадка. Для пациентов, которым требуется непрерывная инфузия кальцийсодержащих растворов для парентерального питания, специалисты в области здравоохранения могут посчитать необходимым рассмотреть возможность применения альтернативного антибактериального лечения, которое не несет за собой аналогичного риска образования осадка. Если ведение цефтриаксона считается необходимым для пациентов, которым требуется непрерывное парентеральное питание, растворы для парентерального питания и цефтриаксон могут вводиться одновременно, но и через разные инфузионные системы и в разные участки. В качестве альтернативы инфузию раствора для парентерального питания можно прекратить на время инфузии цефтриаксона, а инфузионные системы между растворами следует промыть (см. разделы Противопоказания, Побочное действие, Фармакокинетика и Несовместимость лекарственных средств).

Дети

Безопасность и эффективность Медаксона у новорожденных, младенцев и детей была установлена для доз, указанных в разделе Способ применения и дозы. Исследования показали, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из сывороточного альбумина.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь 10

Медаксон противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным, подверженным риску развития билирубиновой энцефалопатии.

Иммунообусловленная гемолитическая анемия

Иммунообусловленная гемолитическая анемия наблюдалась у пациентов, получавших цефалоспориновые антибактериальные средства, включая Медаксон (см. раздел Побочное действие). Во время лечения Медаксоном сообщалось о тяжелых случаях гемолитической анемии, включая смертельные исходы, как у взрослых, так и у детей.

Если во время лечения цефтриаксоном у пациента разовьется анемия, следует рассмотреть диагноз анемии, обусловленной применением цефалоспоринов, введение цефтриаксона следует прекратить до установления этиологии.

Долгосрочное лечение

При продолжительном лечении через регулярные промежутки времени следует проводить полный анализ крови.

Колит/чрезмерный рост невосприимчивых микроорганизмов

Практически для всех антибактериальных препаратов, включая цефтриаксон, сообщалось о колите, обусловленном введением антибактериальных препаратов, и псевдомембранозном колите, со степенью тяжести от легкой до представляющей угрозу для жизни. Таким образом, важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развилась диарея во время или после введения цефтриаксона (см. раздел Побочное действие). Следует рассмотреть необходимость отмены лечения цефтриаксоном и проведение специального лечения для *Clostridium difficile*. Не следует назначать препараты, ингибирующие перистальтику.

Как и при введении других антибактериальных препаратов, могут развиваться суперинфекции с невосприимчивыми микроорганизмами.

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность

В случае тяжелой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг безопасности и эффективности (см. раздел Способ применения и дозы).

Интерференция с серологическими исследованиями

Может наблюдаться интерференция с пробой Кумбса, поскольку Медаксон может привести к ложноположительным результатам пробы. Также Медаксон может привести к ложноположительным результатам анализа на галактоземию (см. раздел Побочное действие).

Неферментные методы для определения сахара в моче могут дать ложноположительный результат. Определение уровня сахара в моче во время лечения Медаксоном следует осуществлять ферментным методом (см. раздел Побочное действие).

Натрий

Каждый грамм Медаксона содержит 3,6 ммоль (83 мг) натрия. Этот факт следует учитывать у пациентов, находящихся на диете с ограничением поступления натрия.

Антибактериальный спектр

Цефтриаксон обладает ограниченным спектром антибактериального действия и может быть неподходящим для применения в качестве единственного препарата для лечения некоторых видов инфекций, если только патоген не подтвержден (см. раздел Способ применения и дозы). При полимикробных инфекциях, когда потенциальные патогены включают организмы, устойчивые к цефтриаксону, следует рассмотреть необходимость применения дополнительного антибиотика.

Образование камней в желчном пузыре

При обнаружении во время УЗИ теней следует рассмотреть возможность образования осадка цефтриаксона кальция. Тени, которые по ошибке принимали за камни в желчном пузыре, обнаруживали во время УЗИ желчного пузыря, а также их обнаруживали чаще при введении доз цефтриаксона, составляющих 1 г в сутки и выше. Следует соблюдать особую осторожность при введении у детской группы населения. Такой осадок исчезает после отмены лечения цефтриаксоном. В редких случаях осадок цефтриаксона кальция сопровож-

дался симптомами. В симптоматических случаях рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а также лечащему врачу следует рассмотреть необходимость отмены лечения цефтриаксоном на основании особой оценки риска и пользы (см. раздел Побочное действие).

Застой желчи

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших лечение цефтриаксоном, сообщалось о случаях панкреатита, возможно в связи с закупоркой желчных протоков (см. раздел Побочное действие). У большинства пациентов присутствовали факторы риска для застоя желчи и билиарного сладжа, такие как предшествующее обширное лечение, тяжелая болезнь и полное парентеральное питание. Пусковым механизмом или одновременно действующим фактором образования осадка в желчном пузыре в связи с введением Медаксона не может быть исключен.

Образование камней в почках

Сообщалось о случаях образования камней в почках, которые исчезали после отмены цефтриаксона (см. раздел Побочное действие). В симптоматических случаях следует провести УЗИ. Врачу следует рассмотреть возможность применения у пациентов с анамнезом почечнокаменной болезни или с гиперкальцинурией на основании оценки пользы и риска.

Медаксон противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным, у которых присутствует риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел Противопоказания).

Несовместимость лекарственных средств

Согласно данным литературы цефтриаксон не совместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Растворы, содержащие цефтриаксон, не следует смешивать или добавлять к другим препаратам за исключением указанных в разделе Инструкции по восстановлению лекарственного средства перед применением. В частности разбавители, содержащие кальций, (например, раствор Рингера, раствор Хартмана) не следует использовать для восстановления флаконов с цефтриаксоном или для дальнейшего разбавления восстановленного флакона для внутривенного введения, поскольку может образоваться осадок. Запрещено смешивать и одновременно применять цефтриаксон с кальцийсодержащими растворами, включая растворы для парентерального питания (см. разделы Способ применения и дозы, Противопоказания, Меры предосторожности).

Влияние на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами

Во время лечения цефтриаксоном могут развиваться нежелательные эффекты (такие как головокружение), которые могут повлиять на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами (см. раздел Побочное действие). Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и работе с механизмами.

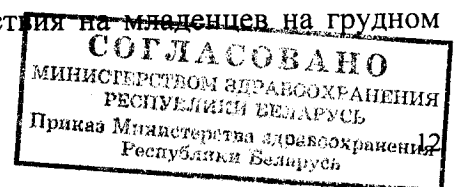
Беременность и лактация

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Существуют ограниченные данные по применению цефтриаксона у беременных женщин. Исследования у животных не указывают на прямое или косвенное вредное влияние на эмбриональное/фетальное, перинатальное и постнатальное развитие (см. раздел Доклинические данные по безопасности). Цефтриаксон во время беременности и, в особенности, в первом триместре беременности следует применять только если польза превышает риск.

Кормление грудью

Цефтриаксон выводится в низких концентрациях с молоком человека, однако при введении терапевтических доз цефтриаксона не ожидается воздействия на младенцев на грудном



вскармливания. Тем не менее, риск развития диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек не может быть исключен. Следует принимать во внимание возможность развития сенсibilизации. Следует принять решение о прекращении кормления грудью или отмене/воздержании от применения цефтриаксона, принимая во внимание пользу кормления грудью для ребенка и пользу лечения для женщины.

Репродуктивная функция

Исследования репродуктивной функции не продемонстрировали свидетельств нежелательных эффектов на репродуктивную функцию мужчин и женщин.

Побочное действие

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями во время применения цефтриаксона являются эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь и повышение уровня печеночных ферментов.

Данные о частоте нежелательных реакций во время применения цефтриаксона были получены в ходе клинических испытаний.

Для классификации частоты использовали следующие условные обозначения:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Не часто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Частота не известна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных)

Класс систем органов	Часто	Не часто	Редко	Частота не известна ^a
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грибковая инфекция половых органов	Псевдомембранозный колит ^b	Суперинфекция ^b
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия Лейкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Коагулопатия		Гемолитическая анемия ^b Агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактический шок Анафилактическая реакция Анафилактоидная реакция Повышенная чувствительность ^b
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение		Конвульсии
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия				Вертиго
Нарушения со стороны органов дыхания, 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 желчевыводящих путей	Повышение уровня печеночных ферментов			Появление осадка в желчном пузыре ^b Керниктерус
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Зуд	Крапивница	Синдром Стивенса-Джонсона ^b Токсический эпидермальный некролиз ^b

Мультiformная эритема
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Класс систем органов	Часто	Не часто	Редко	Частота не известна ^a
				Острый генерализованный экзантематозный пустулез
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия Глюкозурия	Олигурия Образование осадка в почках (обратимое)
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Флебит Боль в месте инъекции Гипертермия	Отек Озноб	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня креатинина в крови		Ложноположительная проба Кумбса ^b Ложноположительная проба на галактоземию ^b Ложноположительные результаты на наличие глюкозы при неферментных методах ^b

^a На основании пострегистрационных отчетов. Поскольку эти реакции регистрируются на основании добровольных сообщений из популяции пациентов неопределенного размера, невозможно достоверно оценить их частоту, которая поэтому категоризируется как неизвестная.

^b См. раздел Меры предосторожности

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

Случаи диареи после использования цефтриаксона могут быть связаны с *Clostridium difficile*. Рекомендуется соответствующая коррекция нарушений водно-электролитного баланса (см. раздел Меры предосторожности).

Осаждение соли цефтриаксона кальция

Редко сообщалось о тяжелых и в некоторых случаях фатальных нежелательных реакциях у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте <28 дней), которым проводили лечение цефтриаксоном внутривенно и кальцием. Образование осадка соли цефтриаксона кальция наблюдалось в легких и почках во время аутопсии. Высокий риск образования осадка у новорожденных является результатом более медленного кровотока и более продолжительного периода полувыведения цефтриаксона по сравнению со взрослыми (см. разделы Противопоказания, Меры предосторожности и Фармакокинетика).

Сообщалось о случаях образования осадка в почках в первую очередь у детей в возрасте старше 3 лет, которые получали лечение либо высокими суточными дозами (например, 80 мг/кг/сутки), либо общими дозами, превышающими 10 грамм, и у которых присутствовали другие факторы риска (такие как ограничение приема жидкости или постельный режим). Риск образования осадка повышается у иммобилизованных или обезвоженных пациентов. Это явление может быть симптомным или бессимптомным, может приводить к почечной недостаточности и анурии, и носит обратимый характер после отмены цефтриаксона (см. раздел Меры предосторожности).

Наблюдалось осаждение соли цефтриаксона кальция в желчном пузыре преимущественно у пациентов, получавших лечение дозами, превышающими рекомендованные стандартные дозы. У детей проспективные исследования показали переменную частоту возникновения осадка при внутривенном введении – в ходе некоторых исследований более 30%. Частота возникновения снижается при медленной инфузии (20 – 30 минут). Этот эффект обычно бессимптомен, но образование осадка сопровождалось иногда клиническими симптомами, такими как боль, тошнота и в редких случаях рвота. В таких случаях рекомендуется симптоматическое лечение. Образование осадка обычно носит обратимый характер после отмены цефтриаксона (см. раздел Меры предосторожности).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Передозировка

При передозировке могут отмечаться симптомы тошноты, рвоты и диареи. Концентрации цефтриаксона не снижаются при гемодиализе или перитонеальном диализе. Специфического антидота нет. Лечение передозировки должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не следует применять кальцийсодержащие разбавители, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, для восстановления флаконов с Медаксоном или для дальнейшего разбавления восстановленного флакона для внутривенного введения в связи с возможностью образования осадка. Осаждение цефтриаксона кальция также может произойти при смешивании цефтриаксона с кальцийсодержащими растворами в одной системе для внутривенного введения. Запрещено одновременное введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов для внутривенного введения, включая продолжительные инфузии кальцийсодержащих растворов, такие как парентеральное питание через Y-образный инъекционный порт. Тем не менее, у пациентов в возрасте старше новорожденных цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы могут вводиться последовательно один за другим, если тщательно промыть инфузионные системы между инфузиями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослых и плазмы крови из пуповины новорожденных демонстрируют, что у новорожденных существует повышенный риск осаждения цефтриаксона кальция (см. разделы Способ применения и дозы, Противопоказания, Меры предосторожности, Побочное действие и Несовместимость лекарственных средств).

Одновременное применение с пероральными антикоагулянтами может повысить риск эффекта антивитамина К и риск кровотечения.

Рекомендуется осуществлять частый мониторинг международного нормализационного отношения (МНО) и соответствующую корректировку препарата антивитамина К, как во время, так и после лечения цефтриаксоном (см. раздел Побочное действие).

Имеются противоречивые данные в отношении потенциального повышения почечной токсичности аминогликозидов при совместном применении с цефалоспоридами. В таких случаях в ходе клинической практики следует контролировать концентрации аминогликозидов в крови и функции почек.

В ходе исследования *in-vitro* при комбинации хлорамфеникола и цефтриаксона наблюдалось антагонистическое действие. Клиническая значимость этого не известна.

Не поступало отчетов о взаимодействии между цефтриаксоном и пероральными кальцийсодержащими препаратами или о взаимодействии между цефтриаксоном внутримышечно и кальцийсодержащими препаратами (внутривенно или перорально).

У пациентов, получающих лечение цефтриаксоном, проба Кумбса может дать ложноположительные результаты.

Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может привести к ложноположительным результатам теста на галактоземию.

Аналогичным образом, неферментные методы для определения сахара в моче могут дать ложноположительный результат. По этой причине определение уровня сахара в моче во время лечения цефтриаксоном следует осуществлять ферментным методом.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4253 - 2018

После одновременного введения цефтриаксона и мощных диуретиков (таких как фуросемид) не отмечалось нарушения функции почек.
Одновременное применение пробенецида не снижает выведения цефтриаксона.

Упаковка

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г во флаконах. По 10 флаконов из прозрачного стекла типа I, герметизированы с помощью серой бромобутиловой резины и алюминиевой крышкой вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, не доступных для детей.

Раствор использовать сразу после приготовления. При необходимости приготовленный раствор может храниться не более 6 часов при комнатной температуре и не более 24 часов в холодильнике (2°C-8°C).

Срок годности: 3 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту врача.

Информация о производителе

Медокеми Лтд., Кипр.

Medochemie Ltd., Constantinopel Str., Limassol, P.O.Box 51409, Cyprus
тел. 8-10-357-25-560-863

