

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КСОНОКТАМ, 1000 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефтриаксон + сульбактам.

Каждый флакон содержит 1000 мг цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия трисесквигидрата) и 500 мг сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий - 132,19 мг (см. раздел 4.4)».

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения  
Порошок белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к комбинации цефтриаксона с сульбактамом возбудителями:

- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта);
- инфекции нижних дыхательных путей (в т. ч. пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (в т. ч. острый отит);
- бактериальный менингит;
- септицемия;
- инфекции костей, суставов;
- инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. раневые инфекции);
- болезнь Лайма;
- инфекции половых органов, включая неосложненную гонорею.

Инфекционные заболевания у пациентов со сниженным иммунитетом.

Профилактика послеоперационных инфекций.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен назначаться врачом.

#### Режим дозирования

Взрослые: обычная доза составляет 1-2 г цефтриаксона (0,5-1 г сульбактама) один раз в сутки или разделенная на два введения (каждые 12 ч).

В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

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

лечения обычно 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.

*Болезнь Лайма (боррелиоз):* 50 мг/кг (высшая суточная доза – 2 г) цефтриаксона один раз в сутки в течение 14 дней.

*Неосложненная гонорея* – однократное внутримышечное (в/м) введение 250 мг (цефтриаксона).

*Профилактика послеоперационных инфекций:* в зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1-2 г цефтриаксона (0,5-1 г сульбактама) однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но раздельное) введение цефтриаксона+[сульбактама] и одного из препаратов из группы 5-нитроимидазолов.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. При хронической почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) - суточная доза не должна превышать 2 г цефтриаксона и 1 г сульбактама.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Пациенты с сочетанным нарушением функции почек и печени*

При сочетании почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу. Суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации цефтриаксона в плазме крови.

#### *Пациенты на гемодиализе*

Пациентам, находящимся на гемодиализе, не требуется введение дополнительной дозы после сеанса гемодиализа, однако необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в плазме, поскольку его выведение у таких пациентов может замедляться (может потребоваться коррекция дозы).

### Дети

#### *Дети старше 12 лет*

Применяются дозы для взрослых.

*При применении препарата один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:*

#### *Дети до 12 лет*

Новорожденные (до 2 недель): 20-50 мг/кг массы тела цефтриаксона (10-25 мг/кг сульбактама) один раз в сутки. Суточная доза цефтриаксона не должна превышать 50 мг/кг массы тела.

Новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): рекомендуемая суточная доза цефтриаксона - 20-80 мг/кг (10-40 мг/кг сульбактама) один раз в сутки или разделенная на 2 приема (каждые 12 ч). Суммарная суточная доза цефтриаксона у детей не должна превышать 2 г; максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 80 мг/кг. Дозу в 50 мг/кг массы тела и более (цефтриаксон) необходимо назначать в виде в/в инфузии в течение 30 минут. У детей с массой тела 50 кг и более применяются дозы для взрослых.

#### *Острый средний отит*

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

#### *Бактериальный менингит*

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг цефтриаксона (но не более 4 г) 1 раз в сутки (50 мг/кг сульбактама, но не более 2 г). После идентификации возбудителя и определения его чувствительности, дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* - 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* - 7 дней.

#### *Болезнь Лайма (боррелиоз)*

Детям - 50 мг/кг (высшая суточная доза - 2 г) цефтриаксона один раз в сутки в течение 14 дней.

#### **Способ применения**

Препарат вводят парентерально: внутримышечно или внутривенно. Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Для внутримышечного введения: как и при других внутримышечных инъекциях, препарат вводят в относительно крупную мышцу; пробная аспирация помогает избежать непреднамеренного введения в кровеносный сосуд.

Рекомендуется вводить не более 1000 мг цефтриаксона (500 мг сульбактама) в одну относительно крупную мышцу. Нельзя вводить раствор, содержащий лидокаин, внутривенно!

Для внутривенного введения: раствор вводят медленно в течение 2-4 мин, предпочтительно в крупную вену.

Для внутривенной инфузии: раствор вводят в течение 30 мин. Раствор вводят в течение 30 мин.

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг цефтриаксона или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата КСОНОКТАМ 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 смешении препарата КСОНОКТАМ и кальцийсодержащих растворов

при использовании одного венозного доступа. Поэтому при внутривенном введении препарат КСОНОКТАМ не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения (см. разделы 4.3, 4.4, 6.2). Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

### 4.3. Противопоказания

#### Гиперчувствительность

Гиперчувствительность к цефтриаксону, сульбактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

#### Гиперчувствительность к цефалоспорином.

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

#### Недоношенные дети

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

#### Доношенные новорожденные ( $\leq 28$ -дневного возраста)

- Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).
- Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным. Новорожденные ( $\leq 28$ -дней), 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. раздел 4.2 и 4.5).

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон для внутривенного введения 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 внутривенно и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»).

### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

#### С осторожностью

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

#### Особые указания

##### *Реакции гиперчувствительности*

Как и при применении других  $\beta$ -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). При

развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом КСОНОКТАМ необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом КСОНОКТАМ необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

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

В связи с терапией цефтриаксоном отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными; однако частота данных явлений неизвестна.

#### *Гемолитическая анемия*

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом КСОНОКТАМ возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей, в том числе со смертельным исходом. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

#### *Диарея, вызванная Clostridium difficile*

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

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

#### *Суперинфекции*

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

#### *Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона*

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее

вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после прекращения терапии препаратом КСОНОКТАМ. 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 КСОНОКТАМ не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы 4.3, 4.5, 4.8).

#### *Панкреатит*

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

#### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность препарата КСОНОКТАМ у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе (см. раздел 4.2). Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

Препарат КСОНОКТАМ нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3).

#### *Мониторинг анализа крови*

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

#### *Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)*

У некоторых пациентов с инфекцией, вызванной спирохетами, может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера (JHR) вскоре после начала терапии цефтриаксоном. JHR обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться с помощью симптоматического лечения. Терапию антибиотиком не следует прекращать при возникновении данной реакции.

#### *Влияние на результаты лабораторных анализов*

При лечении препаратом КСОНОКТАМ у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, препарат КСОНОКТАМ 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 КСОНОКТАМ 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.

#### Важная информация о вспомогательных веществах

КСОНОКТАМ, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержит 5,75 ммоль (или 132,19 мг) натрия на 1,5 г препарата во флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

При одновременном применении больших доз препарата КСОНОКТАМ и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоридами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови. Употребление алкоголя после введения препарата КСОНОКТАМ не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспоридам. Пробенецид не влияет на выведение препарата КСОНОКТАМ.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона. In vitro был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата КСОНОКТАМ для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата КСОНОКТАМ и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать КСОНОКТАМ 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 препарата КСОНОКТАМ и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Исследования in vitro с использованием плазмы крови взрослого человека и плазмы пуповинной крови новорожденного свидетельствуют о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы 4.2, 4.3). Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами. Необходимо раздельное введение.

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии препаратом КСОНОКТАМ повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом КСОНОКТАМ.

Показан синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

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

при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

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

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Учитывая профиль нежелательных реакций, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации, частоты встречаемости и степени тяжести.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, 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: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ) и очень редкие ( $< 1/10000$ ), включая единичные случаи.

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

*Инфекции и инвазии:* 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 и головокружение.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - бронхоспазм.

*Желудочно-кишечные нарушения:* 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 нарушения и реакции в месте введения:* нечасто - флебит, реакции в месте введения, повышение температуры тела; редко - отеки, озноб.

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

#### Пострегистрационное наблюдение

Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении цефтриаксона в пострегистрационном периоде. Определение частот наблюдавшихся реакций, а также их связи с применением цефтриаксона, не всегда возможно, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

*Инфекции и инвазии:* суперинфекции.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* увеличение тромбопластинового и 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, реакция Яриша-Герксгеймера.

*Нарушения со стороны нервной системы:* судороги, энцефалопатия.

При применении цефалоспоринов, включая цефтриаксон, особенно в высоких дозах, у пациентов с почечной недостаточностью и дополнительными предрасполагающими факторами, такими как пожилой возраст и существующие заболевания центральной нервной системы, отмечались случаи обратимой энцефалопатии.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* вертиго.

*Желудочно-кишечные нарушения:* панкреатит, стоматит, глоссит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* острый генерализованный экзантематозный пустулез, отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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

Внутримышечная инъекция без применения лидокаина болезненна.

*Известны также следующие нежелательные реакции:* образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, билирубиновая энцефалопатия, олигурия, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция было проведено два исследования в условиях *in vitro* (одно с использованием плазмы взрослых и другое с использованием плазмы новорожденных, полученной из пуповинной крови).

Цефтриаксон с концентрациями до 1 мМ (которые превышают концентрации, достигающиеся в условиях *in vivo* после введения 2 г цефтриаксона в виде инфузии в течение 30 минут) использовали в комбинации с кальцием в концентрациях до 12 мМ (48 мг/дл). Восстановление цефтриаксона из плазмы снижалось при концентрациях кальция  $\geq 6$  мМ (24 мг/дл) в плазме взрослых или  $\geq 4$  мМ (16 мг/дл) в плазме новорожденных. Это может отражать преципитацию цефтриаксон-кальций.

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 препарата цефтриаксон в/в и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел 4.4).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, главным образом, у детей, получавших либо большие суточные дозы препарата ( $\geq 80$  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 цефтриаксоном.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных побочных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу. Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

#### *Российская Федерация*

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1  
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)  
Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03  
Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru), [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)  
Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

#### *Республика Армения*

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4  
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»  
Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091  
Факс: (+374 10) 232118, 232942  
Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:  
(+374 10) 200505, (+374 96) 220505  
Электронная почта: [admin@pharm.am](mailto:admin@pharm.am), [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)  
Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

#### *Республика Беларусь*

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а  
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
Телефон: +375 (17) 299 55 14  
Факс: +375 (17) 299 53 58  
Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by  
Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

#### *Республика Казахстан*

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13  
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
Телефон: +7 (7172) 78 99 11  
Электронная почта: farm@dari.kz  
Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz>

#### *Кыргызская Республика*

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25  
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики  
Телефон: +996 (312) 21 92 78  
Электронная почта: dlomt@pharm.kg  
Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg/>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

неврологические нарушения, включая судороги, тошнота, рвота и диарея.

### Лечение

лечение передозировки симптоматическое. Специфического антидота нет. При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снизят концентрации цефтриаксона.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

#### Фармакотерапевтическая группа:

антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения

#### Код АТХ:

J01DD63

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинированный препарат.

Цефтриаксон - полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия.

Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран.

Сульбактам - производное основного ядра пенициллина. Является необратимым ингибитором бета-лактамаз, которые выделяются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам; предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов под действием бета-лактамаз устойчивых микроорганизмов; связываясь с

пенициллинсвязывающими белками, проявляет синергизм при одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоридами.

Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter spp.*). Сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, поэтому комбинация цефтриаксон+[сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефтриаксон.

Комбинация цефтриаксон+[сульбактам] активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефтриаксону, и действует синергидно (снижает до 4 раз минимальную подавляющую концентрацию (МПК) комбинации по сравнению с цефтриаксоном).

Активен в отношении следующих микроорганизмов:

*Грамотрицательные аэробы: Acinetobacter Iwoffii, Acinetobacter anitratus, Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans, Borrelia burgdorferi, Capnocytophaga spp., Citrobacter diversus, Citrobacter freundii\*\**, *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes\**, *Enterobacter cloacae\**, *Enterobacter spp.\**, *Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae\*\**, *Moraxella catarrhalis, Moraxella osloensis, Moraxella spp., Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris\**, *Proteus penneri\**, *Pseudomonas fluorescens\**, *Pseudomonas spp.*, *Providencia spp.*, в т.ч. *Providencia rettgeri\**, *Salmonella spp. (нетифоидные), Salmonella typhi, Serratia spp.\**, в т.ч. *Serratia marcescens\**, *Shigella spp., Vibrio spp., Yersinia spp.*, в т.ч. *Yersinia enterocolitica.*

\*некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования бета-лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\*некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования целого ряда плазмидоопосредованных бета-лактамаз.

Ряд штаммов вышеперечисленных микроорганизмов, которые проявляют устойчивость к другим антибиотикам, таким как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону in vitro. Клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

*Грамположительные аэробы: Staphylococcus aureus* (в том числе штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-отрицательные), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитические стрептококки группы В), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.* группы *viridians*.

Примечание: метициллин-устойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоридам, в т.ч. к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

*Анаэробные микроорганизмы:*

*Bacteroides spp.* (желчечувствительные)\*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Fusobacterium spp.* (в т.ч. *Fusobacterium nucleatum*), *Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*

\* некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования бета-лактамаз.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) цефтриаксона после однократного внутримышечного (в/м) введения в дозе 1,0 г составляет приблизительно 81 мг/л, и достигается через 2-3 часа

после введения, в то время как у сульбактама она составляет 6,24 мг/л, и достигается приблизительно через 1 ч после введения.

Площадь под фармакокинетической кривой “концентрация-время” (AUC) для цефтриаксона после в/м введения такая же, как после внутривенного (в/в) введения эквивалентной дозы, что указывает на 100% биодоступность после в/м введения.

#### Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л, а сульбактама - 18-27,6 л.

#### Проникновение в спинномозговую жидкость

Цефтриаксон и сульбактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая асцитическую жидкость, спинномозговую жидкость (у пациентов с воспалением мозговых оболочек), мочу, слюну, миндалины, кожу, фаллопиевы трубы, яичники, матку, легкие, кости, желчь, желчный пузырь, аппендикс. Препарат проникает через плацентарный барьер.

Цефтриаксон на 70-90%, сульбактам на 38% обратимо связываются с белками плазмы.

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

#### Биотрансформация

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

#### Элиминация

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) сульбактама составляет в среднем около 1 ч, цефтриаксона - около 8 часов. Плазменный клиренс цефтриаксона - 10-20 мл/мин, почечный клиренс - 5-12 мл/мин.

Примерно 84% дозы сульбактама и 50-60 % дозы цефтриаксона выводится почками в неизменном виде, остальная часть цефтриаксона экскретируется с желчью в кишечник.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечено. При введении препарата каждые 8-12 часов кумуляция не наблюдалась.

#### Проникновение в спинномозговую жидкость

У новорожденных и у детей при воспалении мозговой оболочки цефтриаксон проникает в ликвор, при этом в случае бактериального менингита в среднем 17% от концентрации цефтриаксона в плазме диффундирует в спинномозговую жидкость, что примерно в 4 раза больше, чем при асептическом менингите. Через 24 часа после в/в введения цефтриаксона в дозе 50-100 мг/кг массы тела концентрации в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. У взрослых больных менингитом через 2-24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

#### Особые группы пациентов

##### Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона меняется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение  $T_{1/2}$ . Если нарушена функция только почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена функция только печени, возрастает выведение почками.

У пациентов с различной степенью нарушений функции почек выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение  $T_{1/2}$  сульбактама (до 9,7 ч). Гемодиализ вызывал значительное изменение периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

### *Дети*

У новорожденных детей почками выводится около 70% введенной дозы цефтриаксона. У детей в первые 8 дней жизни, а также у лиц старше 75 лет  $T_{1/2}$ , в среднем, в 2-3 раза больше, чем у взрослых.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Отсутствуют.

### **6.2. Несовместимость**

Раствор цефтриаксона + [сульбактама] не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными препаратами.

Фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (в т.ч. раствор Хартмана и Рингера) - возможно образование преципитатов. Нельзя использовать препарат КСОНОКТАМ внутривенно 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 применение препарата КСОНОКТАМ внутривенно и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25° С, в оригинальной упаковке (флакон(-ы) в пачке /в коробе).

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1000 мг + 500 мг действующих веществ во флакон из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл, укупоренный пробкой резиновой из бромбутилкаучука, обжатый колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой с теснением «ГРНС» или без него).

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся.

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

По 5, 10 или 50 флаконов с равным количеством листков-вкладышей в короб картонный (для стационаров).

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или другие манипуляции с препаратом**

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением

**Следует использовать только свежеприготовленные растворы.**

*Для внутримышечного введения:* содержимое флакона (1,5 г) растворяют в 3,5 мл воды для инъекций или 1% растворе лидокаина. После приготовления каждый мл раствора содержит около 250 мг в пересчете на цефтриаксон.

При необходимости можно использовать более разбавленный раствор. Как и при других внутримышечных инъекциях, препарат вводят в относительно крупную мышцу; пробная аспирация помогает избежать непреднамеренного введения в кровеносный сосуд.

Рекомендуется вводить не более 1000 мг цефтриаксона (500 мг сульбактама) в одну относительно крупную мышцу.

**Нельзя вводить раствор, содержащий лидокаин, внутривенно!**

*Для внутривенного введения:* содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций. После приготовления каждый мл раствора содержит около 100 мг в пересчете на цефтриаксон. Раствор вводят медленно в течение 2-4 мин. Для внутривенной инфузии растворяют 2 г цефтриаксона (1 г сульбактама) в 40 мл одного из следующих растворов, не содержащих кальция (0,9% раствор натрия хлорида, 5% или 10% раствор декстрозы, 6% раствор декстрана в 5% растворе декстрозы). Раствор вводят в течение 30 мин.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РОССИЯ

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике*

РОССИЯ

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

[safety@gphc.ru](mailto:safety@gphc.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 23.01.2023 № 1092  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата КСОНОКТАМ, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.