БЕЛАЦЕФ
BELACEF

«ОДОБРЕНО»
ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»
Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
№17 от 18.07.2018 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата: Белацеф
Действующее вещество (МНН): цефтриаксон
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инъекций
Состав:
Один флакон содержит:
активное вещество - цефтриаксон натрия 1,193 (эквивалентный цефтриаксону 1,000 г)
Описание: Почти белый или белый с желтоватым оттенком порошок
Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамные антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины третьего поколения.
Код АТХ J01DD04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Цефтриаксон подавляет синтез бактериальной клеточной стенки после связывания с пенициллин-связующими белками. В результате прекращается биосинтез клеточной стенки (пептидогликана), что приводит к разрушению и гибели бактериальной клетки.
Цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.
Устойчивость бактерий к цефтриаксону может быть связана с одним или несколькими из следующих механизмов:
- гидролиз бета-лактамаз, в том числе при расширенном спектре бета-лактамаз, карбапенемаз и ферментов AmpC C, которые могут индуцироваться или быть постоянно активированными в некоторых аэробных грамотрицательных бактериях;
- снижение сродства пенициллин-связывающих белков к цефтриаксону;
- непроницаемость наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих нижеперечисленных микроорганизмов
Грамположительные аэробы
Streptococcus pyogenes (Group A), Streptococcus agalactiae (Group B), Streptococcus pneumoniae, Viridans Group Streptococci, Staphylococci coagulase-negative (methicillin-susceptible)[1], Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible).[1]
Грамотрицательные аэробы
Borrelia burgdorferi, Haemophilus influenza, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitides, Proteus mirabilis.
Виды, возбудителей, у которых возможно развитие приобретенной резистентности
Грамположительные аэробы
Staphylococcus epidermidis[1], Staphylococcus haemolyticus[1], Staphylococcus hominis.[1]
Грамотрицательные аэробы
Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Escherichia coli[1], Klebsiella pneumoniae[1], Klebsiella oxytoca.[1]
Анаэробы
Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp.
Устойчивые микроорганизмы
Грамположительные аэробы
Enterococcus spp., Listeria monocytogenes.
Грамотрицательные аэробы
Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.
Анаэробы
Clostridium difficile.
Другие
Chlamydia spp., Chlamydophila spp., Mycoplasma spp., Legionella spp., Ureaplasma urealyticum
Примечание:
£ все устойчивые к метициллину стафилококки, устойчивы и к цефтриаксону
+ частота устойчивости составляет >50%
% всегда устойчивых штаммов, продуцирующих бета-лактамазы.

Фармакокинетика
Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общей концентрации препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.
Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площадь под кривой «концентрация в плазме – время» после внутривенного и внутримышечного введения одинакова. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100%. Объем распределения цефтриаксона составляет 7-12 л.
Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Связывание с белками плазмы составляет около 95% при концентрации в плазме ниже 100 мг/л. Связь является насыщаемой и уменьшается с ростом концентрации (до 85% при концентрации в плазме 300 мг/л). Благодаря меньшей концентрации альбумина в тканевой жидкости, доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме.
Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму; но преобразуется в неактивные метаболиты в кишечной флоре.
После введения в дозе 1-2 г, цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Более 24 часов его концентрация намного превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций в большинстве тканей и жидкостей организма (в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе, слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).
После внутривенного введения, цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. Пик концентрации цефтриаксона в СМЖ достигается примерно через 4-6 часов после внутривенной инъекции. Концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости у пациентов с бактериальным менингитом, составляет до 25% от плазменных уровней (в сравнении с 2% уровнем у пациентов с невоспаленной мозговой оболочкой).
Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения в дозе 50-100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям) концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышает 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите – 4%. У взрослых больных менингитом через 2-24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходит минимальную подавляющую концентрацию для самых распространенных возбудителей менингита.
Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко.
Плазменный клиренс общего цефтриаксона (связанного и несвязанного) составляет 10 - 22 мл/мин. Почечный клиренс составляет 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизмененном виде с мочой, главным образом путем клубочковой фильтрации, а 40-50% выводится в неизмененном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона у взрослых составляет около 8 часов.
Фармакокинетика у особых групп пациентов
У больных с почечной или печеночной дисфункцией, даже у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно с несколько повышенным (менее, чем в два раза) периодом полураспада. Относительно незначительное увеличение периода полувыведения при почечной недостаточности объясняется компенсаторным увеличением его за счет внепочечного клиренса.
У пациентов с нарушением функции печени, период полувыведения цефтриаксона не повышается, в связи с компенсаторным увеличением печеночного клиренса. Это также связано с увеличением плазменной свободной фракции цефтриаксона, способствующей парадоксальному увеличению общего клиренса препарата, параллельно с увеличением объема перераспределения.
Пациенты старше 75 лет
У пожилых людей старше 75 лет средний период полувыведения обычно в два-три раза длиннее, чем у молодых взрослых.
Дети
Период полураспада цефтриаксона увеличен у новорожденных детей. От рождения до 14-дневного возраста, уровни свободного цефтриаксона могут дополнительно повышаться из-за таких факторов, как снижение клубочковой фильтрации и нарушение связывания с белками. У детей период полураспада меньше, чем у новорожденных и взрослых пациентов. У новорожденных, младенцев и детей плазменный клиренс и объем распределения цефтриаксона выше, чем у взрослых.

Показания к применению
Инфекции у взрослых и детей, вызванные чувствительными к препарату возбудителями:
- инфекции дыхательных путей (внебольничная, внутрибольничная пневмония, обострение хронического обструктивного заболевания легких);
- острый средний отит;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта);
- осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- инфекции костей или суставов (остеомиелит);
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- генитальные инфекции, включая гонорею, сифилис, мягкий шанкр;
- диссеминированная болезнь Лайма (спирохетоз); (II - III стадия заболевания);
- сепсис, бактериальный менингит, бактериальный эндокардит;
- при тифозной лихорадке;
- при сальмонеллезе и сальмонеллоносительстве;
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений;
- лихорадка у пациентов с нейтропенией, которая предположительно может быть вызвана бактериальной инфекцией.

Белацеф следует назначать в комбинации с другими антибактериальными препаратами в случаях, когда предполагаемый ряд возбудителей не входит в спектр действия цефтриаксона (см. раздел Особые указания).

Способ применения и дозы
Доза препарата зависит от тяжести заболевания, чувствительности возбудителя, возраста пациента, наличия нарушений печеночной и почечной функции у пациента. Рекомендуемые дозы — это обычные дозы при указанных показаниях. В особо тяжелых случаях следует вводить самую высокую рекомендуемую дозу (верхний предел). При лечении заболеваний у пациентов, вызванных комбинацией бактерий (которая подтверждена или подозревается), препарат должен вводиться вместе с другими антибактериальными препаратами, если возможный диапазон чувствительности возбудителя заболевания не будет попадать в его спектр.
Взрослые и дети старше 12-лет (с массой тела более 50 кг)

Доза препарата*	Частота введения**	Показания
1-2 г	1 раз в сутки	Внебольничная пневмония Рецидивы хронических обструктивных заболеваний легких Инфекции органов брюшной полости Осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
2 г	1 раз в сутки	Госпитальная пневмония Осложненные инфекции мягких тканей и кожи Инфекции костей и суставов
2-4 г	1 раз в сутки	Подозрение на наличие бактериальной инфекции при лиюрадке у пациентов с нейтропенией Бактериальный эндокардит Бактериальный менингит

* в случае подтвержденной бактериеми следует рассматривать необходимость назначения наиболее высоких рекомендуемых доз
** в случае назначения доз выше 2 г в сутки кратность приема препарата можно разделить на 2 (каждые 12 часов)

Специальные режимы дозирования у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела ≥50 кг)
Острый средний отит: можно ввести однократную дозу 1-2 г. препарата Белацеф внутримышечно, в тяжелых случаях или при отсутствии успеха от предыдущего лечения, Белацеф можно назначить внутримышечно в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.
Гонорея: 500 мг однократно, внутримышечно.
Сифилис: обычно рекомендуемые дозы составляют 500 мг – 1 г раз в сутки (при нейросифилисе дозу можно повысить до 2 г раз в сутки), продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на ограниченных данных.
Диссеминированный боррелиоз Лайма (ранняя (II стадия) и поздняя (III стадия): по 2 г однократно в сутки на протяжении 14-21 дней (длительность лечения должна соответствовать действующим руководствам).
Профилактика послеоперационных инфекций: в зависимости от степени риска развития инфекции вводится 1-2 г препарата Белацеф однократно за 30-90 мин до начала операции.
Пациенты пожилого возраста: обычные дозы для взрослых пациентов.
Дети
Новорожденные (от 15 дней жизни), грудные дети и дети младше 12 лет (с массой тела менее 50 кг)
Детям с массой тела 50 кг и выше назначают дозы для взрослых.

Доза препарата*	Частота введения**	Показания
50-80 мг/кг	1 раз в сутки	Инфекции органов брюшной полости Осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) Внебольничная пневмония Госпитальная пневмония
50-100 мг/кг (высшая суточная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Осложненные инфекции мягких тканей и кожи Инфекции костей и суставов Подозрение на наличие бактериальной инфекции при лиюрадке у пациентов с нейтропенией
80-100 мг/кг (высшая суточная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный менингит
100 мг/кг (высшая суточная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный эндокардит

* в случае подтвержденной бактериеми следует рассматривать необходимость назначения наиболее высоких рекомендуемых доз
** в случае назначения доз выше 2 г в сутки кратность приема препарата можно разделить на 2 (каждые 12 часов)

Специальные режимы дозирования у новорожденных, младенцев и детей от 15 дней жизни до 12 лет (с массой тела <50 кг):
Острый средний отит: как правило достаточно однократной дозы 50 мг/кг массы тела препарата Белацеф внутримышечно. Ограниченные данные свидетельствуют, что в тяжелых случаях или при отсутствии успеха от предыдущего лечения, может быть показано внутримышечное введение препарата Белацеф в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 3 дней.
Болезнь Лайма (II – III стадия): рекомендуемая доза детям – 50-80 мг/кг, вводить один раз в сутки в течение 14-21 дней (необходимо принимать во внимание национальные рекомендации по лечению).
Гонорея (вызванная пенициллиназо-образующими и пенициллиназо-необразующими штаммами): однократное внутримышечное введение 250 мг препарата Белацеф.
Предоперационная профилактика хирургических инфекций: однократное введение перед операцией разовой дозы 50-80 мг/кг массы тела.
Сифилис: рекомендованные дозы 75-100 мг/кг массы тела (но не более 4 г) один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации о дозировке при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных (необходимо принимать во внимание национальные рекомендации по лечению).

Новорожденные в возрасте 0-14 дней
Цефтриаксон противопоказан недоношенным новорожденным в возрасте до 41 недели (гестационный возраст + хронологический возраст).

Доза препарата*	Частота введения**	Показания
20-50 мг/кг	1 раз в сутки	Инфекции органов брюшной полости Осложненные инфекции мягких тканей и кожи Осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) Внебольничная пневмония Госпитальная пневмония Инфекции костей и суставов Подозрение на наличие бактериальной инфекции при лиюрадке у пациентов с нейтропенией
50 мг/кг	1 раз в сутки	Бактериальный менингит Бактериальный эндокардит

* в случае подтвержденной бактериеми следует рассматривать необходимость назначения наиболее высоких рекомендуемых доз. Не следует превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг.
Специальные режимы дозирования у новорожденных (0-14 дней жизни)
Острый средний отит: как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.
Предоперационная профилактика хирургических инфекций: однократное введение перед операцией в дозе 20-50 мг/кг массы тела.
Сифилис: рекомендованная доза 50 мг/кг массы тела один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозировке при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных, поэтому необходимо принимать во внимание национальные руководства по лечению данных заболеваний.
Длительность терапии
Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекционного заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Белацеф следует продолжать еще в течение минимум 48-72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.
Особые группы пациентов:
Пациенты пожилого возраста
При отсутствии нарушений функции печени и почек – обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.
У больных *с нарушением функции печени* нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции почек. Данных о применении препарата при тяжелых нарушениях функции печени нет.
У больных *с нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Белацеф не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин.
Больным, находящимся на *диализе*, дополнительного введения препарата после диализа не требуется. Следует, однако, контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у этих пациентов может снижаться.
Применение у пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью: при сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу.
Общие правила применения.
Общим правилом должно быть использование растворов сразу после приготовления.
Приготовленные растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 2-8ºС). В зависимости от концентрации и продолжительности хранения цвет растворов может варьировать от бледно-желтого до янтарного. Окраска раствора не влияет на эффективность или переносимость препарата.
Белацеф можно вводить посредством внутривенной инфузии в течение не менее 30 минут (предпочтительный способ введения) или медленно в виде внутривенной инъекции в течение 5 минут или глубоко внутримышечно. Дозы выше 2 г вводят внутривенно. Младенцам и детям до 12-летнего возраста внутривенные дозы 50 мг/кг следует вводить в виде инфузии. Новорожденным внутривенно препарат следует вводить длительно – в течение 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии.
Лидокаин запрещается использовать в качестве растворителя для препарата Белацеф детям до 15 лет.
Раствор цефтриаксона следует вводить **внутримышечно в случаях, когда внутривенное введение невозможно** или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента.
Внутримышечное введение следует осуществлять в крупные мышцы, в одну мышцу вводить не более 1 г.
Для доз, превышающих 2 г, следует использовать внутривенный способ введения.
Если в качестве растворителя используют лидокаин, полученный раствор ни в коем случае нельзя вводить внутривенно.

При использовании лидокаина в качестве растворителя у лиц старше 15 лет рекомендуется провести внутрикожную аллергическую пробу на лидокаин.
При использовании лидокаина в качестве растворителя перед введением раствора следует исключить у пациента противопоказания к применению лидокаина (см. инструкцию по применению лидокаина), а также учитывать аллергические реакции на лидокаин в анамнезе.
Для внутримышечной инъекции 500 мг препарата Белацеф растворяют в 2 мл растворителя, 1 г – в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в большую мышцу ягодицы. Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.
Из-за риска осаждения и образования осадка цефтриаксона кальция, Белацеф противопоказан для новорожденных (<28 дней), если им необходимо (или предполагается, что будет необходимо) внутривенное ***введение растворов содержащих кальций***, включая продолжительные инфузии, содержащих кальций растворов для парентерального питания. Содержание кальций растворители (такие как раствор Рингера и Хартмана) не следует использовать для разведения порошка цефтриаксона или для дополнительного разведения приготовленного раствора для внутривенного введения из-за возможности образования осадка. Образование осадка цефтриаксона кальция возможно также при смешивании цефтриаксона с содержащими кальций растворами в одной инфузионной системе. Следовательно, цефтриаксон и содержащие растворы кальция нельзя смешивать или вводить одновременно.
Растворы препарата Белацеф ***нельзя*** смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, из-за возможной несовместимости.

Побочные действия
Часто:
- эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения
- диарея[#]
- повышение уровня ферментов печени
- сыпь

Нечасто:
- генитальный микоз
- гранулоцитопения, анемия, коагулопатия, повышение уровня креатинина
- головная боль, головокружение
- тошнота, рвота
- зуд, флебит, боль в месте введения, повышение температуры тела

Редко:
- псевдомембранозный колит
- бронхоспазм
- гематурия, глюкозурия
- отеки, уртикарная сыпь
- озноб

Частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным):
- гемолитическая анемия[#], агранулоцитоз
- гиперчувствительность[#], анафилактические реакции, анафилактический шок, анафилактоидная реакция
- панкреатит[#], стоматит, глоссит
- суперинфекция
- судороги
- образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре[#], гипербилирубинемия
- опигурия, образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях (обратимое)
- синдром Стивенса-Джонсона[#], токсический эпидермальный некролиз[#], "многоформная эритема", острый генерализованный экзантематозный пустулез, аллергический дерматит
- ложноположительный результат пробы Кумбса[#], ложноположительный результат пробы на галактоземию[#], ложноположительный результат при определении глюкозы в моче неферментными методами[#].

[#]см. подробное описание явления в разделе «Особые указания»
Описание отобранных побочных реакций
Инфекции и инвазии
При лечении препаратом Белацеф зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов.
Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона
Описаны редкие, тяжелые, в отдельных случаях, фатальные эпизоды образования преципитатов в легких и почках по результатам аутопсии новорожденных (<28 дней жизни), получавших Белацеф внутривенно и кальцийсодержащие растворы. Высокий риск образования преципитатов обусловлен низким объемом кровообращения и более длительным, по сравнению с взрослыми пациентами, периодом полувыведения цефтриаксона.
Об образовании преципитатов в почках преимущественно у детей старше 3 лет сообщалось при назначении высоких доз (например, ≥80 мг/кг/сут.) или доз, превышающих 10 г, а также в случае наличия факторов риска (наличие противопоказаний к введению жидкостей, постельный режим). Риск образования преципитатов повышен при обезвоживании и постельном режиме. 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.
Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре наблюдалось преимущественно у пациентов, получавших дозы, превышающие стандартные рекомендованные. Образование преципитатов в желчном пузыре может протекать бессимптомно или проявляться клинически (боли, редко: тошнота, рвота). Рекомендуется симптоматическое лечение. Образование преципитатов в желчном пузыре является обратимым и исчезает после прекращения терапии.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к цефтриаксону, цефалоспоринам или к одному из вспомогательных веществ препарата, тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к бета-лактамным антибактериальным препаратам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе
- недоношенные дети в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст)
- доношенные новорожденные (≤ 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 (≤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.

Лекарственные взаимодействия
Кальций-содержащие растворители, такие как раствор *Рингера или раствор Хартмана*, не должны использоваться для растворения препарата Белацеф или для дополнительного разбавления содержимого флакона с целью внутривенного введения, потому что в этих случаях может образоваться осадок. Осадок цефтриаксона-кальция может образоваться также, если препарат Белацеф смешивается с содержащими кальций растворами для внутривенного введения. Белацеф нельзя вводить одновременно *с* кальций-содержащими растворами для внутривенного введения (например, растворы для парентерального питания). Однако в отдельных случаях, (исключая новорожденных), цефтриаксон и содержащие кальций растворы могут быть введены последовательно друг за другом, если систему для инфузионного введения предварительно тщательно промыть стерильным совместимым раствором. Новорожденные имеют повышенный риск осаждения цефтриаксона-кальция.
При применении *антагонистов витамина К* на фоне терапии препаратом Белацеф повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Белацеф.
Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с *цефалоспоринами*, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови.
In vitro был обнаружен антагонизм между *хлорамфениколом* и цефтриаксоном. Клиническое значение данного антагонизма неизвестно.
Не поступало сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или взаимодействии цефтриаксона для внутримышечного введения и *кальцийсодержащих препаратов* (для внутривенного или перорального применения).
При одновременном применении больших доз препарата Белацеф и *«петлевых» диуретиков (например, фуросемида)*, нарушений функции почек не наблюдалось.
Употребление алкоголя после введения цефтриаксона не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровотечивость, что присуще некоторым другим цефалоспоринам. Пробенецид не влияет на выведение препарата Белацеф.
Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект препарата Белацеф.
Имеются сообщения что цефтриаксон фармацевтически *несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.*
У пациентов, получающих Белацеф, *тест Кумбса может дать ложно-положительный результат.* Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может привести к *ложно-положительному тесту на галактоземию.* Кроме того, не ферментативные способы определения *глюкозы в моче могут давать ложно-положительные результаты*, поэтому определение уровня глюкозы в моче во время лечения препаратом Белацеф должно проводиться ферментативными методами.

Особые указания
Реакции гиперчувствительности
Как и при применении других бета-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Белацеф необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Белацеф необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.
Сообщалось о случаях развития кожных реакций гиперчувствительности (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз). Частота развития подобных реакций неизвестна.
Гемолитическая анемия
Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Белацеф 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.
Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами
Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках новорожденных. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата Белацеф и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями физиологическим раствором.
С целью предотвращения образования преципитатов при необходимости назначения кальцийсодержащих растворов для парентерального питания следует рассмотреть возможность назначения альтернативного антибиотика. В случаях, когда введение цефтриаксона пациентам, получающим парентеральное питание необходимо, препарат Белацеф и кальцийсодержащие растворы для парентерального питания вводят одновременно, используя различные венозные доступы. Кроме того, на период инфузии цефтриаксона введение кальцийсодержащих растворов для парентерального питания может быть приостановлено.
Колит / Суперинфекции
Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile©. 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 A и B, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками.
При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуется 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.
Изменения протромбинового времени
У пациентов, получавших Белацеф, описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с недостаточностью витамина К (нарушение его синтеза или нарушение питания) может потребоваться во время терапии контроль протромбинового времени и назначение витамина К (10 мг в неделю) при увеличении протромбинового времени (до начала или во время терапии).
Серологические исследования
Применение препарата Белацеф может привести к ложноположительным результатам теста Кумбса и ложноположительным результатам исследования на галактоземию. Не ферментные методы определения глюкозы в моче также могут показать ложноположительные результаты, поэтому в период лечения препаратом Белацеф, глюкозу в моче следует определять ферментным методом.
Содержание натрия
Каждый грамм препарата Белацеф содержит 3,6 ммоль (83 мг) натрия. Это следует учитывать при назначении его пациентам, состояние которых требует контролированного приема натрия.
Спектр действия цефтриаксона
Цефтриаксон обладает активностью в отношении инфекций, вызываемых следующими бактериями:
Грамположительные аэробы
Streptococcus pyogenes (Group A), Streptococcus agalactiae (Group B), Streptococcus pneumoniae, Viridans Group Streptococci, Staphylococci coagulase-negative (methicillin-susceptible), Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible).[1]
Грамотрицательные аэробы
Borrelia burgdorferi, Haemophilus influenza, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitides, Proteus mirabilis.
При полимикробной инфекции с присутствием резистентных к цефтриаксону штаммов, Белацеф следует назначать одновременно с другими антибиотиками.
Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе.
Лидокаин
Если в качестве растворителя используется лидокаин, раствор препарата Белацеф можно вводить ***только внутримышечно***. Перед применением следует просмотреть противопоказания к лидокаину, предупреждения и другую информацию, подробно изложенную в инструкции лидокаин.
Раствор лидокаина нельзя вводить внутривенно.
Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в почках
Сообщалось о случаях образования преципитатов в почках, имевших обратимый характер и исчезавших после прекращения терапии препаратом. При появлении клинических симптомов рекомендуется ультразвуковое обследование. Назначение препарата пациентам с образованиями в почках или гиперкальциурией в анамнезе требует оценки пользы и риска.
При нарушении функции почек и тяжелой почечной недостаточности рекомендуется проведение тщательного клинического наблюдения по безопасности и эффективности.
Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись тени, которые ошибочно принимали за камни. Они представляют собой 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 Белацеф. 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.
Панкреатит
У больных, получавших Белацеф, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы, способствующие развитию застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую роль, образовавшихся под влиянием препарата Белацеф, преципитатов в желчных путях в развитии панкреатита.
Длительное лечение
При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
Применение у детей
Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам, цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, поэтому препарат Белацеф нельзя применять у новорожденных (особенно недоношенных), у которых имеется риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Применение при беременности и периоде лактации
Белацеф проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности не установлена. Беременным препарат следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
Белацеф проникает 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.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Во время терапии препаратом Белацеф следует соблюдать осторожность в связи с возможностью возникновения головокружения и других нежелательных реакций, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Передозировка
Симптомы: тошнота, рвота и диарея.
Лечение: симптоматическое. При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны. Специфического антидота нет.

Форма выпуска
Первичная упаковка: По 1000 мг активного вещества в пересчете на цефтриаксон, помещают в бесцветные стеклянные флаконы 20 Н, третьего гидролитического класса. Закрывают с каучуковыми пробками и обжимают с алюминиевыми крышками.
Вторичная упаковка: Пять флаконов, вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата помещают в картонную коробку.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 25°С. Препарат после разведения стабилен в течение суток при температуре 2-8°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения
3 года
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель
Balkanpharma-Razgrad AD, Болгария
Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения
Belinda Laboratories LLP, Великобритания

Адрес организации, принимающей комментарии от потребителей по качеству продукции на территории Республики Узбекистан:
ООО "Ameliya Pharm Service",
Узбекистан, 100015, г. Ташкент, ул. Ойбек, 36,
бизнес центр «EAST LINE»
Тел.: +998 71 150 50 81, +998 71 150 50 82.
e-mail: ameliyapharm@gmail.com

Belinda