

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азарексон, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Азарексон 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Азарексон, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон.

Азарексон, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 250 мг цефтриаксона (в виде натриевой соли трисесквигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Азарексон 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 500 мг цефтриаксона (в виде натриевой соли трисесквигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Азарексон, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 1000 мг цефтриаксона (в виде натриевой соли трисесквигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Почти белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Азарексон показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет по следующим показаниям:

- Инфекции, вызванные чувствительными к цефтриаксону возбудителями:
 - сепсис;

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Продолжительность лечения

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

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

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

Болезнь Лайма

50 мг/кг (высшая суточная доза 2 г) взрослым и детям один раз в сутки в течение 14 дней.

Гонорея

Вызванная пенициллиназообразующими и пенициллиназообразующими штаммами.

Однократное внутримышечное введение 250 мг препарата Азарексон взрослым пациентам и детям старше 12 лет ≥ 50 кг.

Острый средний отит

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

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

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1–2 г препарата Азарексон однократно за 30–90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке

хорошо зарекомендовало себя одновременное введение препарата Азарексон и одного из 5-нитромидазолов, например, орнидазола.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нет необходимости корректировать дозу препарата Азарексон при условии отсутствия нарушений функции почек.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет необходимости корректировать дозу препарата Азарексон при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Азарексон не должна превышать 2000 мг лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Цефтриаксон не выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе, поэтому введение пациенту дополнительной дозы препарата Азарексон после окончания диализа не требуется.

У пациентов, находящихся на диализе, суточная доза препарата Азарексон не должна превышать 2000 мг.

Пациенты с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью

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

Лица пожилого и старческого возраста

Коррекции дозы у лиц ≥ 65 лет при условии отсутствия тяжелой почечной и печеночной недостаточности не требуется.

Дети

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг 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.

Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет

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

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

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

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 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 4.3).

Менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Способ применения

Внутривенно (в/в), внутримышечно.

Внутримышечная инъекция

Приготовленный раствор препарата Азарексон вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодица). Рекомендуются вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно (см. раздел 4.3).

Внутривенная инъекция

Приготовленный раствор препарата Азарексон вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутривенная инфузия

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут.

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг 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 Азарексон 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 Азарексон и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Поэтому при внутривенном введении препарат Азарексон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения (см. разделы 4.3, 4.4, 6.2).

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

Инструкции по приготовлению (растворению) лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону, цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β-лактамам 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 (≤ 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 (см. разделы 4.2 и 4.5).

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения, также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения препарата цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел 4.8).

Лидокаин

- Перед проведением внутримышечной инъекции цефтриаксона с использованием лидокаина, необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакция гиперчувствительности

Как и при применении других β -лактамных антибиотиков, были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию цефтриаксоном необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии цефтриаксоном необходимо установить наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β -лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β -лактамным 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 цефтриаксоном 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.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 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 цефтриаксоном. 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 Азарексон 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 цефтриаксон, 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 цефтриаксона преципитатов в желчных путях.

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ кров.

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 цефтриаксоном у пациентов могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, цефтриаксон может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию.

Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче ферментными методами, поэтому в ходе терапии цефтриаксоном 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. При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 83 мг натрия в 1 г, что эквивалентно 4,2 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Дети

Безопасность и эффективность цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе 4.2. Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Цефтриаксон нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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 Азарексон для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Азарексон в/в и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать цефтриаксон в/в 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 Азарексон в/в 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 новорожденных 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 Азарексон повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Азарексон.

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 проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препаратов на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, 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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – диарея, неоформленный стул;

нечасто – тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – сыпь;

нечасто – зуд; редко – крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко – гематурия, глюкозурия.

Общие 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 сердца: частота неизвестна – синдром Коуниса (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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-синдром).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: вертиго.

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 ≥ 6 мМ (24 мг/дл) в плазме взрослых или ≥ 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 цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Побочные 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 (>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.

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Цефтриаксон

При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снизят концентрации препарата. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

Лидокаин

Симптомы

При передозировке лидокаина токсические реакции наблюдаются главным образом со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы. При этом токсичность со стороны ЦНС прогрессирует, таким образом, степень тяжести симптомов нарастает.

При непреднамеренном введении препарата в сосудистое русло указанные далее симптомы возникают немедленно (т. е. через 1–3 минуты), а при передозировке – с задержкой в 20–30 минут.

К ранним симптомам передозировки относятся: зевота, парестезии (в первую очередь вокруг рта), сонливость, возбуждение, головокружение, шум в ушах, гиперакузия, нарушение зрения, дизартрия и атаксия, а также тошнота и рвота.

При интоксикации средней степени тяжести могут присоединяться мышечные судороги или мышечные спазмы, предшествующие генерализованным судорогам. При определенных обстоятельствах за этим может следовать потеря сознания, угнетение дыхания и кома.

В тяжелых случаях возникают также реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (чаще всего только после появления симптомов со стороны центральной нервной системы) в виде падения артериального давления, брадикардии и аритмий.

В случае очень тяжелой интоксикации может наступить полная атриовентрикулярная блокада и остановка сердца.

Лечение

При появлении признаков острой системной токсичности следует немедленно прекратить введение препарата. Специфического антидота нет. Лечение передозировки – симптоматическое. В случае остановки сердца следует немедленно начинать сердечно-легочную реанимацию, в том числе купирование ацидоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ: J01DD04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. *In vitro* цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспориназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы

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

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

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter* spp. (прочие)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae***, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas* spp. (прочие)*, *Providencia rettgeri*, *Providencia* spp. (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (нетифоидные), *Serratia marcescens*, *Serratia* spp. (прочие), *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (прочие).

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования β-лактамаз, кодируемых хромосомами.

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных β-лактамаз.

Примечание. Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro* и в экспериментах на животных. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса. За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium* spp. (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (прочие), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз.

Примечание. Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides* spp. (в частности, *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*.

Чувствительность к цефтриаксону можно определять диско-диффузионным методом или методом серийных разведений на агаре или бульоне, используя стандартную методику, подобную той, которую рекомендует Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

	Чувствительны	Умеренно чувствительны	Устойчивы
Метод разведений Подавляющая концентрация, мг/л	≤ 8	16–32	≥ 64
Метод дисков (диск с 30 мкг цефтриаксона) Диаметр зоны задержки роста, мм	≥ 21	20–14	≤ 13

Для определения следует брать диски с цефтриаксоном, так как в исследованиях *in vitro* показано, что цефтриаксон активен в отношении отдельных штаммов, которые обнаруживают устойчивость при использовании дисков, предназначенных для всей группы цефалоспоринов.

Вместо стандартов ИКЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизированные нормативы, например, Немецкого

института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного внутримышечного введения 1 г цефтриаксона максимальная концентрация в плазме 81 мг/л достигалась в пределах 2–3 часов после введения.

Площади под кривой «концентрация в плазме – время» после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

После внутривенного болюсного введения 500 мг и 1 г цефтриаксона средняя максимальная концентрация в плазме крови составила приблизительно 120 мг/л и 200 мг/л, соответственно. После внутривенной инфузии 500 мг, 1 г и 2 г цефтриаксона концентрация препарата в плазме крови составила приблизительно 80, 150 и 250 мг/л, соответственно.

После внутримышечной инъекции значения средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равняется 7–12 л.

После введения в дозе 1–2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

В течение более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов.

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

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через оболочки головного и спинного мозга (мозговые оболочки). Проникновение наиболее высоко при воспалении последних.

Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигает 25 % от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом, и только 2 % от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками (без менингита).

Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер.

Цефтриаксон в малых концентрациях выделяется с грудным молоком (3–4 % от концентрации в плазме крови у матери через 4–6 часов).

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы и возрастают менее чем пропорционально ее увеличению. Нелинейность характерна для фармакокинетических параметров, зависящих от общей концентрации цефтриаксона в плазме крови (не только свободного цефтриаксона), и объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови.

Особые группы пациентов

Почечная или печеночная недостаточность

У пациентов с легкой или умеренной почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно. Даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения в плазме крови (менее чем в 2 раза).

Умеренное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при почечной недостаточности может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса общего цефтриаксона в результате снижения связывания с белками.

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения цефтриаксона не увеличивается в связи с компенсаторным повышением почечного клиренса. Причиной также служит увеличение концентрации свободного цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата. Наряду с повышением общего клиренса также отмечается увеличение объема распределения.

Лица пожилого возраста

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

Дети

У новорожденных детей период полувыведения цефтриаксона увеличен по сравнению с другими возрастными группами. В первые 14 дней жизни концентрация свободного цефтриаксона в плазме крови может быть дополнительно повышена благодаря низкой клубочковой фильтрации и особенностям связывания препарата с белками плазмы крови. У пациентов детского возраста период полувыведения меньше, чем у новорожденных и взрослых.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами. Необходимо раздельное введение.

Нельзя использовать растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, при приготовлении растворов препарата Азарексон для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешивании препарата Азарексон и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать цефтриаксон одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора (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.

Приготовленный раствор хранить в течение 6 часов при комнатной температуре (или в течение 24 часов при температуре 2–8°C).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 250 мг, 500 мг, 1000 мг препарата в стеклянные флаконы типа I вместимостью от 10 мл до 30 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками. На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары. На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов.

По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом и равным количеством листов-вкладышей помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер.

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

Инструкции по приготовлению (растворению) лекарственного препарата перед применением

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 2–8°C). 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.

Для внутримышечной инъекции 250 мг или 500 мг препарата Азарексон растворяют в 2 мл, а 1000 мг – в 3,5 мл 1 % раствора лидокаина и вводят глубоко в достаточно большую мышцу (ягодица). Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Для внутривенной инъекции растворяют 250 мг или 500 мг препарата Азарексон в 5 мл, а 1000 мг – в 10 мл стерильной воды для инъекций; вводят внутривенно медленно в течение 5 минут, предпочтительно в крупную вену.

Внутривенная инфузия должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора разводят 2000 мг препарата Азарексон в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионов кальция: 0,9 % раствор натрия хлорида, 0,45 % раствор натрия хлорида + 2,5 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы, 10 % раствор декстрозы, 6 % раствор декстрана в 5 % растворе декстрозы, 6–10 % раствор гидроксиэтилкрахмала, вода для инъекций. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное применение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

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

Утилизация

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарат или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Следует использовать установленные системы утилизации, если они доступны в вашем регионе.

Утилизация шприцев/игл

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов.

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.

- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).
- Данный контейнер хранят в недоступном для детей месте.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Фармасинтез»
664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3
Тел.: 8 (395) 255-03-55
Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Фармасинтез»
664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184
Тел: 8-800-100-15-50
Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Азарексон доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC/.