

УТВЕРЖДЕНА
Приказами председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 18 мая 2017 г.
№ N008298, N008300

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Роцефин

Торговое название

Роцефин

Международное непатентованное название

Цефтриаксон

Лекарственная форма

Порошок для внутримышечных инъекций 500 мг, 1 г в комплекте с растворителем (1% раствором лидокаина для инъекций)

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – цефтриаксона натрия 596.5 мг, 1193.0 мг (эквивалентно цефтриаксону соответственно 500.0 мг, 1000.0 мг)

Растворитель:

1 мл раствора содержит

активное вещество – лидокаина гидрохлорида моногидрата 10.66 мг (эквивалентно лидокаину гидрохлорида 10.00 мг),

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание

Кристаллический порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачная жидкость от зеленовато-желтого до оранжево-желтого цвета.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон

Код АТХ J01DD04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

Максимальная концентрация в плазме после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площади под кривой «концентрация в плазме – время» после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100 %.

Объем распределения цефтриаксона составляет 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, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином, причем степень связывания уменьшается с ростом концентрации, снижаясь, например, с 95 % при концентрации в плазме менее 100 мг/л до 85 % при концентрации 300 мг/л. Благодаря меньшей концентрации альбумина в тканевой жидкости, доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме.

Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения в дозах 50-100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 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 пациентов 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.

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

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

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60 % цефтриаксона выводится в

неизмененном виде с мочой, а 40-50 % - в неизмененном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения. Если нарушена только функция почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена только функция печени, возрастает выведение через почки.

Пациенты старше 75 лет

У лиц старше 75 лет период полувыведения цефтриаксона, в среднем, в два или в три раза больше, чем у взрослых молодого возраста.

Дети

У новорожденных детей около 70 % дозы выводится через почки. У грудных детей в первые 8 дней жизни, в среднем, в два или в три раза больше, чем у взрослых.

Фармакодинамика

Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориноз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы:

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), *Staphylococci coagulase-negative*, *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 цефалоспориноам, 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*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (включая *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 *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (прочие)*, *Providentia rettgeri**, *Providentia 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 лактамаз, кодируемых хромосомами.

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных 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. (за исключением *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (прочие), *Gaffkia anaerobica* (ранее *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*.

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к препарату Роцефин возбудителями:

- бактериальный менингит
- внебольничная пневмония
- госпитальная пневмония
- 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 и суставов
- осложненные инфекции мягких тканей и кожи
- генитальные инфекции, включая гонорею
- сифилис
- бактериальный эндокардит
- рецидивы хронических обструктивных заболеваний легких у взрослых пациентов
- диссеминированная болезнь Лайма (ранние и поздние стадии заболевания) у взрослых пациентов и детей, включая новорожденных старше 15 дней

- предоперационная профилактика инфекционных осложнений
- подозрение на наличие бактериальной инфекции при лихорадке у пациентов с нейтропенией
- сепсис

Роцефин следует назначать в комбинации с другими антибактериальными препаратами в случаях, когда предполагаемый ряд возбудителей не входит в спектр действия цефтриаксона.

Способ применения и дозы

Доза препарата зависит от тяжести инфекционного процесса, чувствительности, локализации и типа возбудителя, возраста и состояния функции печени и почек пациента.

В таблицах ниже приведены общие рекомендуемые дозы в зависимости от показаний. В индивидуальных случаях, при тяжелом течении, следует рассматривать необходимость назначения наиболее высоких рекомендуемых доз.

Взрослые и дети старше 12 лет (с массой тела ≥ 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 лихорадке у пациентов с нейтропенией
		Бактериальный эндокардит
		Бактериальный менингит

* в случае подтвержденной бактериемии 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

Возможно однократное внутримышечное введение препарата в дозе 1-2 г.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в случаях тяжелой инфекции

или когда предыдущая терапия была безуспешна, Роцефин может быть эффективен при назначении в дозе 1-2 г внутримышечно, ежедневно в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекционных осложнений

Рекомендуется однократное введение в дозе 2 г.

Гонорея

Рекомендуемая доза - 500 мг однократно.

Сифилис

Рекомендуемая доза составляет от 500 мг до 1 г в сутки, при нейросифилисе – до 2 г, в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на ограниченных данных, поэтому при назначении препарата рекомендуется придерживаться локальных стандартов лечения.

Дети

Новорожденные, младенцы и дети от 15 дней жизни до 12 лет (с массой тела <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 лихорадке 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 бактериемии 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

Рекомендуется однократное внутримышечное введение препарата в дозе 50 мг/кг.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в случаях тяжелой инфекции или когда первоначальная терапия была безуспешна, Роцефин может быть

эффективен при назначении в дозе 50 мг/кг внутримышечно, ежедневно в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика инфекционных осложнений

Рекомендуется однократное введение в дозе 50-80 мг/кг.

Сифилис

Рекомендуемая доза составляет от 75-100 мг/кг (высшая суточная доза - 4 г) в сутки в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на ограниченных данных, поэтому при назначении препарата рекомендуется придерживаться локальных стандартов лечения.

Болезнь Лайма

50-80 мг/кг один раз в сутки в течение 14-21 дня. Длительность курса терапии может варьировать. Рекомендуется придерживаться локальных стандартов лечения.

Новорожденные (0-14 дней жизни)

Роцефин противопоказан недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и 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
50 мг/кг	1 раз в сутки	Подозрение на наличие бактериальной инфекции при лихорадке у пациентов с нейтропенией
		Бактериальный менингит
		Бактериальный эндокардит

* в случае подтвержденной бактериемии 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

Рекомендуется однократное внутримышечное введение препарата в дозе 50 мг/кг.

Предоперационная профилактика инфекционных осложнений

Рекомендуется однократное введение в дозе 20-50 мг/кг.

Сифилис

Рекомендуемая доза составляет от 50 мг/кг в сутки в течение 10-14 дней. Рекомендации по дозированию при сифилисе, включая нейросифилис, основаны на ограниченных данных, поэтому при назначении препарата рекомендуется придерживаться локальных стандартов лечения.

Длительность терапии

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

Пациенты пожилого и старческого возраста

При отсутствии нарушений функции печени и почек - обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.

У пациентов 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 пациентов с *нарушением функции почек* нет необходимости уменьшать дозу при условии отсутствия нарушений функции печени. Суточная доза препарата Роцефин не должна превышать 2 г лишь в случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин.

Пациентам, 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. Цефтриаксон не выводится при перитонеальном диализе или гемодиализе.

При *сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности* следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу.

Введение

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 °С). 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* 500 мг препарата Роцефин растворяют в 2 мл, а 1 г – в 3.5 мл 1% раствора лидокаина и 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.

Растворы препарата Роцефин *нельзя* смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, из-за возможной несовместимости.

При предоперационной профилактике инфекционных осложнений препарат вводят за 30-90 минут до оперативного вмешательства.

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными реакциями на препарат являются: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, кожная сыпь и повышение активности печеночных ферментов.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - <1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - <1/1000$), частота неизвестна (не может быть вычислена на основе имеющихся данных).

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ^a
Инфекционные и паразитарные заболевания		Микозы половых органов	Псевдомембранозный колит ^b	Суперинфекция ^b
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения	Гранулоцитопения, анемия, коагулопатия		Гемолитическая анемия ^b , агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактический шок, реакции анафилаксии, реакции гиперчувствительности ^b
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение		Судороги
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия				Вертиго
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Бронхоспазм	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ^b , жидкий стул	Тошнота, рвота		Панкреатит ^b , стоматит, глоссит
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Повышение активности печеночных ферментов			Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре ^b , гипербилирубинемия

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Прурит	Крапивница	Синдром Стивенса-Джонсона ^б , токсический эпидермальный некролиз ^б , мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустилез
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия, глюкозурия	Олигурия, образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях (обратимое)
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Боль в месте инъекции, повышение температуры тела	Отек, озноб	
Лабораторные исследования		Повышение уровня креатинина		Ложноположительный результат пробы Кумбса ^б , ложноположительный результат пробы на галактоземию ^б , ложноположительный результат при определении глюкозы в моче неферментными методами ^б

^а на основании постмаркетинговых отчетов. О развитии побочных явлений сообщалось пациентами в добровольном порядке. Определение частот наблюдавшихся побочных явлений, не представляется возможным, так как невозможно установить точный размер популяции пациентов.

^б см. подробное описание явления в разделе «Особые указания»

Инфекции и инвазии

При лечении препаратом Роцефин 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 Роцефин 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, цефалоспорином или к одному из вспомогательных веществ препарата
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к бета-лактамам 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
- повышенная чувствительность к растворителю – лидокаину. 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.

Лекарственные взаимодействия

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

Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоридами, 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 лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

При лечении цефтриаксоном, как и при лечении другими антибактериальными препаратами, возможны ложноположительные результаты пробы на галактоземию.

Также при лечении цефтриаксоном возможны ложноположительные результаты при определении глюкозы в моче. По этой причине глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом.

При одновременном применении больших доз препарата Роцефин и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида), нарушений функции почек не наблюдалось.

Пробенецид не влияет на выведение препарата Роцефин.

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

Растворы, содержащие цефтриаксон, нельзя смешивать или вводить одновременно с растворами, содержащими кальций (раствор Рингера или раствор Хартмана), включая растворы для парентерального питания.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других бета-лактамовых антибиотиков, были зарегистрированы тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Роцефин необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Роцефин необходимо установить наблюдались ли у пациента

реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспорином или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы). Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамам 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.

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 Роцефин 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 Роцефин 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.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Роцефин у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Роцефин нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Роцефин 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.

Длительное лечение

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

почек.

Колит / Суперинфекции

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.

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

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

Серологические исследования

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

Содержание натрия

В 1 г препарата Роцефин содержится 3.6 ммоль натрия. Это следует принять во внимание пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

Спектр действия цефтриаксона

Цефтриаксон обладает ограниченным спектром действия и монотерапия препаратом Роцефин может быть неэффективна в отношении некоторых типов бактерий, за исключением случаев, когда патогенный агент идентифицирован. При полимикробной инфекции с присутствием резистентных к цефтриаксону штаммов, Роцефин 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.

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Роцефин 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.

Лидокаин

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, следует вводить только внутримышечно. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Раствор лидокаина нельзя вводить внутривенно.

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 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 Роцефин. 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 пациентов, получавших препарат Роцефин, 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 роль в развитии панкреатита образовавшихся под влиянием препарата Роцефин преципитатов в желчных путях.

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 гиперкальциемией в анамнезе требует оценки пользы и риска.

Беременность и период лактации

Роцефин 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.

Роцефин 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 Роцефин 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, диарея.

Лечение: при передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снизят концентрации препарата. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 500 мг или 1000 мг препарата помещают во флаконы из прозрачного бесцветного стекла, закупоренные пробкой из бутилкаучука и обжатые алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой.

На флаконы наклеивают бумажные этикетки.

Растворитель – по 2 мл или 3,5 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида для инъекций заливают в ампулы из стекла гидролитического, герметично запаянные.

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Приготовленный раствор хранить при комнатной температуре не более 6 часов или при температуре 2 - 8 °С не более 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH 4303, Kaiseraugst, Switzerland

Владелец регистрационного удостоверения
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г.Алматы, ул. Кунаева, 77

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com