

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы 18 мамыр
№ N008298, N008300
бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Роцефин

Саудалық атауы
Роцефин

Халықаралық патенттелмеген атауы
Цефтриаксон

Дәрілік түрі
Бұлшықет ішіне инъекцияға арналған ұнтақ еріткішпен (инъекцияға арналған 1% лидокаин ерітіндісімен) жиынтықта

Құрамы
Бір құтының ішінде
белсенді зат – 596.5 мг, 1193.0 мг натрий цефтриаксоны (тиісінше 500.0 мг, 1000.0 мг цефтриаксонға баламалы)
Еріткіш:
1 мл ерітіндінің құрамында
белсенді зат – 10.66 мг лидокаин гидрохлориді моногидраты (10.00 мг лидокаин гидрохлоридіне баламалы),
қосымша зат: инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы
Ақтан сарғыш-қызғылт сары түске дейінгі кристалл ұнтақ.
Қалыпқа келтірілген ерітінді: жасылдау-сарыдан қызғылт сары-сары түске дейінгі мөлдір сұйықтық
Еріткіш: мөлдір түссіз ерітінді.

Фармакотерапиялық тобы
Басқа да бета-лактамы бактерияға қарсы препараттар. Үшінші буын цефалоспориндері.
АТХ коды J01DD04
Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы

Цефтриаксон фармакокинетикасы дозаға байланыссыз сипатта болады. Жартылай шығарылу кезеңін қоспағанда, препараттың жалпы концентрацияларына негізделген барлық негізгі фармакокинетикалық көрсеткіштері дозаға тәуелді.

Плазмадағы ең жоғарғы концентрациясы 1 г препаратты бұлшықет ішіне бір рет енгізуден кейін 81 мг/л жуық құрайды және енгізуден кейін 2-3 сағат шегінде жетеді. Вена ішіне және бұлшықет ішіне енгізуден кейінгі «плазма концентрациясы – уақыт» қисығы астындағы аудандары бірдей. Бұл бұлшықет ішіне енгізуден кейін цефтриаксон биожетімділігінің 100 % құрайтынын білдіреді.

Цефтриаксонның таралу көлемі 7-12 л құрайды.

Цефтриаксон 1-2 г дозада енгізуден кейін организм тіндері мен сұйықтықтарына жақсы өтеді. 24 сағаттан аса уақыт ішінде оның концентрациялары 60-тан астам тіндер мен сұйықтықтардағы (соның ішінде өкпе, жүрек, өт жолдары, бауыр, бадамша бездері, ортаңғы құлақ және мұрын шырышты қабығы, сүйектер, сондай-ақ жұлын-ми, плевра және синовиальді сұйықтықтар және қуық асты безі секреті) инфекция қоздырғыштарының көпшілігіне тән ең төмен бәсеңдету концентрацияларынан асып түседі.

Вена ішіне қолданудан кейін цефтриаксон жұлын-ми сұйықтығына тез өтеді, онда сезімтал микроорганизмдерге қатысты бактерицидті концентрациялары 24 сағат бойы сақталады. Цефтриаксон альбуминмен қайтымды байланысады, бұл орайда байланысу дәрежесі концентрация ұлғаюымен азайып, мысалы, плазмадағы концентрациясы 100 мг/л-ден аз болғанда 95 %-дан 300 мг/л концентрация тұсында 85 % дейін төмендейді. Тін сұйықтығында альбумин концентрациясының аз болуына орай, ондағы бос цефтриаксон үлесі плазмадағысынан жоғары.

Цефтриаксон балаларда, соның ішінде жаңа туған нәрестелерде қабынған ми қабықтары арқылы өтеді. Дене салмағына 50-100 мг/кг дозаларда (тиісінше, жаңа туған нәрестелер мен емшектегі балаларға) вена ішіне енгізуден кейін 24 сағаттан соң жұлын-ми сұйықтығында цефтриаксон концентрациялары 1.4 мг/л-ден асады. Жұлын-ми сұйықтығындағы ең жоғары концентрациясына вена ішіне енгізуден кейін шамамен 4 сағаттан соң жетіп, орта есеппен, 18 мг/л құрайды. Бактериялық менингитте жұлын-ми сұйықтығындағы цефтриаксонның орташа концентрациясы плазмадағы концентрациясынан 17%, асептикалық менингитте 4% құрайды. Менингиті бар ересек пациенттерде дене салмағына 50 мг/кг дозасын енгізуден кейін 2-24 сағаттан соң жұлын-ми сұйықтығында цефтриаксон концентрациялары ең кең таралған менингит қоздырғыштарының ең төмен тежеу концентрацияларынан көп есе асып түседі.

Цефтриаксон плацентарлық бөгет арқылы өтіп, аз концентрацияларда емшек сүтіне түседі.

Цефтриаксон жүйелік метаболизмге ұшырамайды, ал ішек микрофлорасының әсер етуімен белсенді емес метаболиттерге айналады.

Жалпы плазмалық цефтриаксон клиренсі 10-22 мл/мин құрайды. Бүйрек клиренсі 5-12 мл/минутқа теңеседі. Цефтриаксон өзгеріссіз күйде 50-60 % несеппен және өзгеріссіз күйде 40-50 % өтпен шығарылады. Цефтриаксон жартылай шығарылу кезеңі ересектерде 8 сағатқа жуық құрайды.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Бүйрек немесе бауыр функциясы бұзылған пациенттерде цефтриаксон фармакокинетикасы мардымсыз өзгереді, жартылай шығарылу кезеңінің аздаған ұзаруы ғана білінеді. Егер тек бүйрек функциясы бұзылса, өтпен шығарылуы артады, егер тек бауыр функциясы бұзылса, бүйрек арқылы шығарылуы артады.

75 жастан асқан пациенттер

Цефтриаксон жартылай шығарылу кезеңі 75 жастан асқан тұлғаларда жасырақ ересектердегіден, орта есеппен, екі немесе үш есе ұзақ.

Балалар

Жаңа туған нәрестелерде 70% жуық доза бүйрек арқылы шығарылады. Емшектегі балаларда өмірінің алғашқы 8 күнінде ересектердегіден, орта есеппен, екі немесе үш есе көбірек.

Фармакодинамикасы

Цефтриаксонның бактерицидті белсенділігі жасушалық жарғақшалар синтезін бәсеңдетумен жүзеге асады. In vitro цефтриаксонның грамтеріс және грамоң микроорганизмдерге қатысты әсер ету ауқымы кең. Грамоң және грамтеріс бактериялар өндіретін β-лактамазалардың көпшілігіне (пеницилиназаларға да, цефалоспоринозаларға да) төзімділігі жоғары. Цефтриаксон, әдетте, келесі микроорганизмдерге қатысты белсенді:

Грамоң аэробтар:

Staphylococcus aureus (метициллинге сезімтал), *Staphylococci coagulase-negative*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолиздік, А тобы), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолиздік, В тобы), β-гемолиздік стрептококктар (А тобы да, В тобы да емес), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Ескертпе. Метициллинге төзімді *Staphylococcus spp.* цефалоспориндерге, соның ішінде цефтриаксонға төзімді. Әдетте, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* және *Listeria monocytogenes* де төзімді.

Граммтеріс аэробтар:

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (ең алдымен, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, *алкалиген тәрізді бактериялар*, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (*C. Amalonaticus* қоса), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (басқалары)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Moraxella catarrhalis* (бұрынғы *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (басқалары), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (басқалары)*, *Providentia*

*rettgeri**, *Providentia* spp. (басқалары), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (нетифоидты), *Serratia marcescens**, *Serratia* spp. (басқалары)*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (басқалары).

* Бұл түрлердің кейбір изоляттары, ең алдымен, хромосомалармен кодталған лактамазалардың түзілуі салдарынан цефтриаксонға төзімді.

** Бұл түрлердің кейбір изоляттары плазмада оқшауланған лактамазалардың тұтас қатарының түзілуіне орай төзімді.

Ескертпе. Аминопенициллиндер мен уреидопенициллиндер, бірінші және екінші буын цефалоспориндері және аминогликозидтер сияқты басқа антибиотиктерге көп төзімділігі бар жоғарыда аталған микроорганизмдердің көптеген штаммдары цефтриаксонға сезімтал. *Treponema palladium in vitro* және жануарларға жасалған тәжірибелерде цефтриаксонға сезімтал. Клиникалық сынақтар цефтриаксонның бастапқы және салдарлы мерезге қатысты тиімділігі жақсы екенін көрсетеді. Өте аздаған айырмашылықтары болмаса, *P. aeruginosa* клиникалық изоляттары цефтриаксонға төзімді.

Анаэробтар:

Bacteroides spp. (өтке сезімтал)*, *Clostridium* spp. (*C. difficile* қоспағанда), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (басқа да), *Gaffkia anaerobica* (бұрын *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

* Бұл түрлердің кейбір изоляттары β-лактамазалардың түзілуі салдарынан цефтриаксонға төзімді.

Ескертпе. β-лактамаза түзушілердің көп штаммдары (атап айтқанда, *B. fragilis*) *Bacteroides* spp. төзімді. *Clostridium difficile* де төзімді.

Қолданылуы

Роцефин препаратына сезімтал қоздырғыштар туғызған инфекциялар:

- бактериялық менингит
- ауруханадан тыс пневмония
- ауруханалық пневмония
- жедел ортаңғы отит
- құрсақ қуысы ағзаларының инфекциялары (перитонит, өт шығару жолдары мен асқазан-ішек жолының инфекциялары)
- бүйректің және несеп шығару жолдарының асқынған инфекциялары (пиелонефритті қоса)
- сүйектер мен буындардың инфекциялары
- жұмсақ тіндердің және терінің асқынған инфекциялары
- генитальді инфекциялар, созды қоса
- мерез
- бактериялық эндокардит
- ересек пациенттердегі созылмалы обструкциялық өкпе аурулары
- ересек пациенттердегі және, 15 күннен асқан жаңа туған нәрестелерді қоса, балалардағы диссеминацияланған Лайм ауруы (аурудың ерте және кешеуілді сатылары)

- инфекциялық асқынулардың операция алдындағы профилактикасы
- нейтропениясы бар пациенттерде қызба кезінде бактериялық инфекцияның болуынан күдіктену
- сепсис

Болжанатын қоздырғыштардың бірқатары цефтриаксонның әсер ету ауқымына кірмейтін жағдайларда Роцефин бактерияға қарсы басқа препараттармен біріктірілімде тағайындалу керек.

Қолдану тәсілі және дозалары

Препарат дозасы инфекциялық үдерістің ауырлығына, қоздырғыштың сезімталдығына, орналасуы мен типіне, пациенттің жасына және бауыр мен бүйрек функциясының жай-күйіне байланысты.

Төмендегі кестелерде көрсетілімдеріне қарай жалпы ұсынылатын дозалары берілген. Жекеше жағдайларда, ағым ауыр болғанда, ең көп жоғары ұсынылатын дозаларды тағайындау қарастыру керек.

Ересектер және 12 жастан асқан балалар (дене салмағы ≥ 50 кг)

Препарат дозасы *	Енгізу жиілігі **	Көрсетілімдер
1-2 г	Тәулігіне 1 рет	Ауруханадан тыс пневмония
		Созылмалы обструкциялық өкпе ауруларының қайталанулары
		Құрсақ қуысы ағзаларының инфекциялары
		Бүйректің және несеп шығару жолдарының асқынған инфекциялары (пиелонефритті қоса)
2 г	Тәулігіне 1 рет	Ауруханалық пневмония
		Жұмсақ тіндердің және терінің асқынған инфекциялары
		Сүйектер мен буындардың инфекциялары
2-4 г	Тәулігіне 1 рет	Нейтропениясы бар пациенттерде қызба кезінде бактериялық инфекцияның болуынан күдіктену
		Бактериялық эндокардит
		Бактериялық менингит

* расталған бактериемия жағдайында ең жоғары ұсынылатын дозаларын тағайындау қажеттілігін қарастыру керек

** тәулігіне 2 г-ден жоғары дозаларын тағайындаған жағдайда препаратты қабылдау жиілігін 2-ге бөлуге болады (әр 12 сағат сайын)

Ересектер мен 12 жастан асқан балаларда (дене салмағы ≥ 50 кг) арнайы дозалау режимдері:

Жедел ортаңғы отит

Препаратты 1-2 г дозада бір рет бұлшықет ішіне енгізуге болады. Шектеулі деректер ауыр инфекция жағдайларында немесе алдыңғы ем сәтсіз болғанда 3 күн бойы күнделікті бұлшықет ішіне 1-2 г дозада тағайындалған Роцефиннің тиімді болуы мүмкін екенін айғақтайды.

Инфекциялық асқынулардың операция алдындағы профилактикасы

Бір рет 2 г дозада енгізу ұсынылады.

Соз

Ұсынылатын доза – бір рет 500 мг.

Мерез

Ұсынылатын доза 10-14 күн бойы тәулігіне 1 г дейін 500 мг-ден бастап, нейромерезде 2 г дейін құрайды. Нейромерезді қоса, мерез кезіндегі дозалауға қатысты нұсқаулар шектеулі деректерге негізделген, сондықтан препарат тағайындалғанда жергілікті емдеу стандарттарын ұстануға кеңес беріледі.

Балалар

Өмірінің 15 күнінен бастап 12 жасқа дейінгі жаңа туған нәрестелер, сәбилер және балалар (дене салмағы <50 кг)

Дене салмағы 50 кг және одан жоғары балаларға ересектерге арналған дозалар тағайындалады.

Препарат дозасы *	Енгізу жиілігі **	Көрсетілімдер
50-80 мг/кг	Тәулігіне 1 рет	Құрсақ қуысы ағзаларының инфекциялары
		Бүйректің және несеп шығару жолдарының асқынған инфекциялары (пиелонефритті қоса)
		Ауруханадан тыс пневмония
		Ауруханалық пневмония
50-100 мг/кг (жоғары тәуліктік доза - 4 г)	Тәулігіне 1 рет	Жұмсақ тіндердің және терінің асқынған инфекциялары
		Сүйектер мен буындардың инфекциялары
		Нейтропениясы бар пациенттерде қызба кезінде бактериялық инфекцияның болуынан күдіктену
80-100 мг/кг (жоғары тәуліктік доза - 4 г)	Тәулігіне 1 рет	Бактериялық менингит
100 мг/кг (жоғары тәуліктік доза - 4 г)	Тәулігіне 1 рет	Бактериялық эндокардит

* расталған бактериемия жағдайында ең жоғары ұсынылатын дозалар тағайындау қажеттілігін қарастыру керек

** тәулігіне 2 г-ден жоғары дозалар тағайындалған жағдайларда препаратты қабылдау жиілігін 2-ге бөлуге болады (әр 12 сағат сайын)

Өмірінің 15 күнінен бастап 12 жасқа дейінгі жаңа туған нәрестелерде, сәбилер мен балаларда (дене салмағы <50 кг) арнайы дозалау режимдері:

Жедел ортаңғы отит

Препаратты 50 мг/кг дозада бір рет бұлшықет ішіне енгізу ұсынылады.

Шектеулі деректер ауыр инфекция жағдайларында немесе алдыңғы ем сәтсіз болғанда 3 күн бойы күнделікті бұлшықет ішіне 50 мг/кг дозада тағайындалған Роцефиннің тиімді болуы мүмкін екенін айғақтайды.

Инфекциялық асқынулардың операция алдындағы профилактикасы

Бір рет 50-80 мг/кг дозада енгізу ұсынылады.

Мерез

Ұсынылатын доза 10-14 күн бойы тәулігіне 75-100 мг/кг-ден бастап (жоғары тәуліктік доза - 4 г) ұсынылады. Нейромерезді қоса, мерез кезіндегі дозалауға қатысты нұсқаулар шектеулі деректерге негізделген, сондықтан препарат тағайындалғанда жергілікті емдеу стандарттарын ұстануға кеңес беріледі.

Лайм ауруы

14-21 күн бойы тәулігіне бір рет 50-80 мг/кг. Емдеу курсының ұзақтығы өзгеруі мүмкін. Жергілікті емдеу стандарттарын ұстануға кеңес беріледі.

Жаңа туған нәрестелер (өмірінің 0-14 күні)

Роцефин 41 аптаға дейінгі жасты қоса, шала туған нәрестелерге (гестациялық және созылмалы жас қосындысы) қарсы көрсетілімді.

Препарат дозасы *	Енгізу жиілігі	Көрсетілімдер
20-50 мг/кг	Тәулігіне 1 рет	Құрсақ қуысы ағзаларының инфекциялары
		Жұмсақ тіндердің және терінің асқынған инфекциялары
		Бүйректің және несеп шығару жолдарының асқынған инфекциялары (пиелонефритті қоса)
		Ауруханадан тыс пневмония
		Ауруханалық пневмония
		Сүйектер мен буындардың инфекциялары
50 мг/кг	Тәулігіне 1 рет	Нейтропениясы бар пациенттерде қызба кезінде бактериялық инфекцияның болуынан күдіктену
		Бактериялық менингит
		Бактериялық эндокардит

* расталған бактериемия жағдайында ең жоғары ұсынылатын дозалар тағайындау қажеттілігін қарастыру керек. Ең жоғары 50 мг/кг тәуліктік дозасынан асыруға болмайды.

Жаңа туған нәрестелерде (өмірінің 0-14 күні) арнайы дозалау режимдері:

Жедел ортаңғы отит

Препаратты 50 мг/кг дозада бір рет бұлшықет ішіне енгізу ұсынылады.

Инфекциялық асқынулардың операция алдындағы профилактикасы

Бір рет 20-50 мг/кг дозада енгізу ұсынылады.

Мерез

Ұсынылатын дозасы 10-14 күн бойы тәулігіне 50 мг/кг-ден бастап құрайды. Нейромерезді қоса, мерез кезіндегі дозалауға қатысты нұсқаулар шектеулі деректерге негізделген, сондықтан препарат тағайындалғанда жергілікті емдеу стандарттарын ұстануға кеңес беріледі.

Ем ұзақтығы

Емдеу ұзақтығы инфекциялық ауру ағымына байланысты. Әрқашандағыдай антибиотиктермен ем кезінде Роцефин препаратын енгізуді температура қалыпқа түсіп, қоздырғыш эрадикациясы расталған соң кем дегенде тағы 48-72 сағат ішінде жалғастырған жөн.

Егде және жасы үлкен пациенттер

Бауыр және бүйрек функциясының бұзылуы болмағанда - ересектерге арналған әдеттегі дозалары, жасына қарай түзетулерсіз.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде, бүйрек функциясының бұзылуы болмаған жағдайда, дозаны азайту қажет емес. Бауыр функциясының ауыр бұзылуларында препаратты қолдану деректері жоқ.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде, бауыр функциясының бұзылуы болмаған жағдайда, дозаны азайту қажет емес. Роцефин препаратының тәуліктік дозасы креатинин клиренсі 10 мл/минуттан аз бүйрек жеткіліксіздігі жағдайларында ғана 2 г-ден асырылмауы тиіс.

Диализде жүрген пациенттерге диализден кейін препаратты қосымша енгізу қажет емес. Алайда, сарысудағы цефтриаксон концентрациясын дозаны түзету мүмкіндігі тұрғысынан бақылау керек, өйткені осы пациенттерде шығарылу жылдамдығы төмендеуі мүмкін. Цефтриаксон перитонеальді диализ немесе гемодиализ кезінде шығарылмайды.

Ауыр бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі біріккенде плазмада цефтриаксон концентрациясын жүйелі анықтап, қажет болса, оның дозасын түзету керек.

Енгізу

Жалпы ереже ерітінділерді дайындаудан кейін бірден пайдалану болуы тиіс.

Дайындалған ерітінділер бөлме температурасында 6 сағат бойы (немесе 2-8 °С температурада 24 сағат ішінде) өзінің физикалық және химиялық тұрақтылығын сақтайды. Концентрациясына және сақтау ұзақтығына қарай, ерітінділердің түсі бозғылт-сарыдан янтарь түстеске дейін құбылуы мүмкін. Ерітіндінің реңі препарат тиімділігіне немесе жағымдылығына ықпал етпейді.

Бұлшықетішілік инъекция үшін 500 мг Роцефин препаратын 2 мл, 1 г мөлшерін 3.5 мл 1% лидокаин ерітіндісінде ерітеді және барынша үлкен бұлшықетке (бөксе) терең енгізеді. Бір ғана бөксеге 1 г-ден асырмай енгізу ұсынылады.

Құрамында лидокаин бар ерітіндіні вена ішіне енгізуге болмайды.

Роцефин препаратының ерітінділерін, үйлеспеушілік болуы мүмкін екендіктен, құрамында микробқа қарсы басқа препараттар бар ерітінділерге және өзге еріткіштерге араластыруға немесе қосуға *болмайды*.

Инфекциялық асқынулардың операция алдындағы профилактикасында препаратты операциялық араласуға дейін 30-90 минут бұрын енгізеді.

Жағымсыз әсерлері

Препаратқа деген ең жиі жағымсыз реакциялар: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, тері бөртпесі және бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы.

Осы бөлімде жағымсыз реакциялар жиілігін сипаттау үшін келесі жіктеу пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - <1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000 -$

< 1/100), сирек ($\geq 1/10000$ - <1/1000), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде есептеу мүмкін емес).

Ағзалар жүйесінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Жиілігі белгісіз ^a
Инфекциялық және паразиттік аурулар		Жыныс ағзаларының микоздары	Жалған жарғақшалы колит ^б	Асқын инфекция ^б
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения	Гранулоцитопения, анемия, коагулопатия		Гемолиздік анемия ^б , агранулоцитоз
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар				Анафилаксиялық шок, анафилаксия реакциялары, аса жоғары сезімталдық реакциялары
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Бас ауыру, бас айналу		Құрысулар
Есту ағзасы және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар				Вертиго
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар			Бронх түйілуі	
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Диарея ^б , сұйық нәжіс	Жүрек айну, құсу		Панкреатит ^б , стоматит, глоссит
Гепатобилиарлы жүйе тарапынан бұзылулар	Бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы			Өт қалтасында цефтриаксонның кальций тұздары преципитаттарының түзілуі ^б , гипербилирубинемия

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Бөртпе	Прурит	Есекжем	Стивенс-Джонсон синдромы ^б , уытты эпидермалық некролиз ^б , мультиформалы эритема, жедел жайылған экзантематозды пустулез
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Гематурия, глюкозурия	Олигурия, несеп шығару жолдарында цефтриаксон преципитаттарының түзілуі (қайтымды)
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар		Инъекция орнындағы ауыру, дене температура-сының көтерілуі	Ісіну, қалтырау	
Зертханалық зерттеулер		Креатинин деңгейінің жоғарылауы		Кумбс сынамасының жалған оң нәтижесі ^б , галактоземия сынамасының жалған оң нәтижесі ^б , несептегі глюкозаны ферменттік емес әдістермен анықтау кезіндегі жалған оң нәтиже ^б

^a постмаркетингтік есептер негізінде. Жағымсыз құбылыстардың дамуы туралы пациенттер ерікті сипатта хабарлаған. Пациенттер қауымының нақты шамасын анықтау мүмкін емес екендіктен, байқалған жағымсыз құбылыстар жиілігін анықтау мүмкін болмайды.

^б құбылыстардың толық сипаттамасын «Айрықша нұсқаулар» бөлімінен қараңыз

Инфекциялар және инвазиялар

Роцефин препаратымен емделгенде *Clostridium difficile* туғызған диареяның даму жағдайлары тіркелген. Клиникалық көрсетілімдерге сәйкес сұйықтықтар мен электролиттер енгізілетін тиісті ем тағайындалуы тиіс.

Цефтриаксонның кальций тұзы преципитаттарының түзілуі

Роцефинді вена ішіне және құрамында кальций бар ерітінділер алған жаңа туған нәрестелердің (өмірінің < 28 күні) аутопсия нәтижелері бойынша өкпе мен бүйректе преципитаттар түзілуінің сирек, ауыр, жекелеген жағдайларда, өлімге соқтыратын көріністері сипатталған. Преципитаттар түзілуінің жоғары қаупіне қан айналымының төмен және ұзағырақ көлемі, ересек пациенттермен салыстырғанда, цефтриаксонның жартылай шығарылу кезеңі себеп болады.

Бүйректе преципитаттардың түзілуі туралы көбінесе 3 жастан үлкен балаларда жоғары дозалар (мысалы, ≥ 80 мг/кг/тәулік) немесе 10 г-ден артық дозалар тағайындалғанда, сондай-ақ қауіп факторлары болған жағдайда (сұйықтықтар енгізуге қарсы көрсетілімдер болуы, төсек режимі) хабарланды. Преципитаттардың түзілу қаупі сусыздану және төсек режимі кезінде жоғары. Бүйректе преципитаттардың түзілуі симптомсыз өтуі немесе клиникалық көрініс беруі мүмкін, несепағарлар обструкциясына және постренальді жедел бүйрек жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін. Осы жағымсыз құбылыс қайтымды сипатта болады және препаратпен емді тоқтатудан кейін басылады.

Өт қалтасында цефтриаксонның кальций тұздары преципитаттарының түзілуі көбінесе стандартты ұсынылуынан асып кететін дозалар алған пациенттерде байқалған. Өт қалтасында преципитаттар түзілуі симптомсыз өтуі немесе клиникалық көрініс беруі (ауыру, сирек: жүрек айну, құсу) мүмкін. Симптоматикалық емдеу ұсынылады. Өт қалтасында преципитаттар түзілуі қайтымды болады және емді тоқтатудан кейін басылады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- цефтриаксонға, цефалоспориндерге немесе препараттың қосымша заттарының біріне жоғары сезімталдық
- анамнездегі бактерияға қарсы бета-лактамы препараттарға (пенициллиндер, монобактамы және карбапенемдер) аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары (мысалы, анафилаксиялық реакциялар)
- 41 аптаға дейінгі жасты қоса (гестациялық және тұрақтанған жас қосындысы) шала туған нәрестелер
- шала туған нәрестелер (≤ 28 -күндік жастағы):
 - жаңа туған нәрестелердегі гипербилирубинемия, сарғаю немесе ацидоз, гипоальбуминемия (*in vitro* зерттеулері ондай пациенттерде цефтриаксонның билирубин энцефалопатиясының даму қаупін арттырып, сарысу альбуминімен байланысудан билирубинді ығыстыруы мүмкін екенін көрсетті).
 - жаңа туған нәрестелерге құрамында кальций бар ерітінділерді вена ішіне енгізу. Мысалы, парентеральді қоректендіру кезінде цефтриаксонның кальций тұздары преципитаттарының түзілу қаупінен, ұзаққа созылатын құрамына кальций қосылған инфузияларды қоса,

- құрамында кальций бар ерітінділермен венаішілік емдеу тағайындалып қойған немесе көзделетін жаңа туған нәрестелер (≤ 28 күн)
- еріткіш – лидокаинге жоғары сезімталдық. Лидокаин пайдаланумен бұлшықет ішіне цефтриаксон инъекциясын жасар алдында лидокаинге қарсы көрсетілімдер бар-жоғын анықтау қажет. Лидокаин қолдануға қарсы көрсетілімдер лидокаинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген. Құрамында лидокаин бар цефтриаксон ерітінділерін вена ішіне енгізуге болмайды.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Роцефин препаратымен емдеу аясында К дәрумені антагонистерін қолданғанда қан кету қаупі артады. Роцефин препаратымен емдеу барысында да, аяқталған соң да қан ұю параметрлерін тұрақты бақылап, қажет болса, антикоагулянт дозасын түзету керек.

Аминогликозидтерді цефалоспориндермен қолданғанда олардың нефроуыттылығының арту ықтималдығы туралы қарама-қайшы деректер бар, сондықтан бүйрек функциясына және қандағы аминогликозидтер концентрациясына мониторинг өткізу қажет.

In vitro хлорамфеникол мен роцефин арасында антагонизм анықталған. Осы антагонизмнің клиникалық мәні белгісіз.

Цефтриаксон мен ішуге арналған құрамында кальций бар препараттардың өзара әрекеттесуі немесе бұлшықет ішіне енгізілетін цефтриаксон мен құрамында кальций бар препараттардың (вена ішіне немесе ішу арқылы қолданылатын) өзара әрекеттесуі туралы хабарламалар түспеген.

Цефтриаксонмен емделгенде Кумбс сынамасының жалған оң нәтижелері білінуі мүмкін.

Цефтриаксонмен емделгенде де, бактерияға қарсы басқа препараттармен емделгенде де галактоземия сынамаларына жалған оң нәтижелер болуы мүмкін.

Цефтриаксонмен емделгенде де несептегі глюкозаны анықтау кезінде жалған оң нәтижелер болуы мүмкін. Сол себепті глюкозурияны тек ферменттік әдіспен анықтауға кеңес беріледі.

Роцефин препаратының жоғары дозалары мен «ілмекті» диуретиктерді (мысалы, фуросемид) бір мезгілде қолданғанда бүйрек функциясының бұзылуы байқалмаған.

Пробенецид Роцефин препаратының шығарылуына әсер етпейді.

Цефтриаксон амсакрин, ванкомицин, флуконазол және аминогликозидтермен фармацевтикалық тұрғыда үйлеспейді.

Құрамында цефтриаксон бар ерітінділерді, парентеральді коректендіруге арналған ерітінділерді қоса, құрамында кальций бар ерітінділермен (Рингер ерітіндісі немесе Хартман ерітіндісі) араластыруға немесе бір мезгілде енгізуге болмайды.

Айрықша нұсқаулар

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Басқа бета-лактамы антибиотиктер қолдану кезіндегідей, соның ішінде өліммен аяқталатын аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары тіркелген. Аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциясы дамығанда Роцефин препаратымен емдеуді дереу тоқтатып, тиісінше шұғыл емдеу шараларын жүргізу қажет. Роцефин препаратымен емдеуді бастар алдында пациентте цефтриаксонға, цефалоспориндерге аса жоғары сезімталдық реакциясының немесе басқа бета-лактамы антибиотиктерге (пенициллиндер, монобактамы және карбапенемдер) ауыр аса жоғары сезімталдық реакциясының байқалуын айқындау қажет. Анамнезінде бета-лактамы антибиотиктерге (пенициллиндер, монобактамы және карбапенемдер) аса жоғары сезімталдық реакциялары ауыр емес пациенттерде цефтриаксон қолдану кезінде сақтық таныту қажет.

Терідегі аса жоғары сезімталдық реакцияларының (Стивенс-Джонсон синдромы немесе Лайелл синдромы/уытты эпидермалық некролиз) даму жағдайлары хабарланған. Осындай реакциялардың даму жиілігі белгісіз.

Құрамында кальций бар препараттармен өзара әрекеттесуі

Жаңа туған нәрестелердің өкпесі мен бүйрегінде цефтриаксон-кальций преципитаттарының жиналуы нәтижесінде өлімге соқтырған реакция жағдайлары сипатталған.

Жаңа туған нәрестелерден басқа, пациенттердің барлық топтары үшін физиологиялық ерітінді құюларының арасында инфузиялық жүйелерді мұқият жуып-шаю кезінде Роцефин препараты мен құрамында кальций бар ерітінділерді бірінен соң бірін енгізуге болады.

Парентеральді қоректендіруге арналған құрамында кальций бар ерітінділерді тағайындау қажет болғанда преципитаттар түзілуіне жол бермеу мақсатында баламалы антибиотик тағайындау мүмкіндігін қарастыру керек. Цефтриаксонды парентеральді қорек алатын пациенттерге енгізу қажет болатын жағдайларда венаға кіретін әртүрлі жерлерді пайдаланып, Роцефин препараты мен парентеральді қоректендіруге арналған құрамында кальций бар ерітінділер бір мезгілде енгізіледі. Бұдан бөлек, цефтриаксон инфузиясы кезеңінде парентеральді қоректендіруге арналған құрамында кальций бар ерітінділер енгізуді тоқтата тұруға болады.

Балаларда қолдану

Жаңа туған нәрестелерде, емшектегі сәбилерде және кішкентай жастағы балаларда «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде сипатталған дозалар үшін Роцефин препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған. Зерттеулер, өзге цефалоспориндер сияқты, цефтриаксонның сарысулық альбуминмен байланыстан билирубинді ығыстыра алатынын көрсетті. Роцефин препаратын жаңа туған, әсіресе, билирубиндік энцефалопатияның даму қаупі бар шала туған нәрестелерде қолдануға болмайды.

Гемолиттік анемия

Басқа цефалоспориныларды қолдану кезіндегідей, Роцефин препаратымен емделу кезінде аутоиммундық гемолиттік анемия дамуы мүмкін. Ересектер мен балаларда ауыр, соның ішінде өліммен аяқталатын гемолиттік анемия жағдайлары тіркелген. Цефтриаксонмен емделіп жүрген пациенттерде анемия дамығанда цефалоспоринымен астасқан анемия диагнозын жоққа шығаруға болмайды және себебін анықтағанша емдеуді тоқтату қажет.

Ұзақ уақыт емдеу

Ұзақ уақыт емделгенде шеткері қан көрінісін, бауыр мен бүйректің функционалдық жағдай көрсеткіштерін жүйелі бақылау қажет.

Колит / Асқын инфекция

Басқа да бактерияға қарсы препараттардың көпшілігін қолдану кезіндегідей, цефтриаксонмен емделгенде *Clostridium difficile* (*C. difficile*) туғызған ауырлығы әртүрлі: жеңіл диареядан өліммен аяқталатын колитке дейінгі диареяның даму жағдайлары тіркелген.

Бактерияға қарсы препараттармен емдеу жуан ішектің қалыпты микрофлорасын бәсеңдетіп, *C. difficile* өсуіне түрткі болады. Өз кезегінде, *C. difficile* туғызған диарея патогенезі факторлары болып табылатын А және В токсиндері *C. difficile* арқылы түзіледі. Токсиндерді аса жоғары өндіретін *C. difficile* штаммдары асқинулар мен өлімге соқтыру жоғары қауіп бар инфекциялардың қоздырғыштары болып табылады, олардың микробқа қарсы емге төзімді болуы мүмкін екеніне орай, емдеуде колэктомия талап етілуі мүмкін. Антибиотиктер емінен кейін диареясы бар пациенттердің бәрінде *C. difficile* туғызған диареяның дамуы мүмкін екенін есте ұстау қажет. Антибиотиктермен емдеуден кейін 2 айдан аса уақыт өткен соң *C. difficile* туғызған диареяның туындау оқиғалары болатындықтан, анамнезді мұқият жинау қажет.

C. difficile туғызған диареяға күдіктену немесе оны растау кезінде *C. difficile* еміне бағытталмаған ағымдағы антибиотиктермен емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін. Клиникалық көрсеткіштерге сәйкес, сұйықтық пен электролиттер, ақуыздар енгізумен тиісінше емдеу, *C. difficile* қатысты антибиотикпен ем, хирургиялық емдеу тағайындалуы тиіс. Ішек перистальтикасын тежейтін дәрілік заттарды қолдануға болмайды.

Басқа бактерияға қарсы препараттарды емдеу кезіндегідей, асқын инфекция дамуы мүмкін.

Ауыр бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі біріккенде препарат қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін мұқият қадағалау керек.

Серологиялық зерттеулер

Цефтриаксонмен емделгенде Кумбс сынамасының, галактоземия сынамасының, несептегі глюкоза анықтамасының (глюкозурияны тек ферменттік әдіспен анықтау ұсынылады) жалған оң нәтижелері білінуі мүмкін.

Натрий мөлшері

1 г Роцефин препаратының құрамында 3.6 ммоль натрий бар. Бұл натрий бақыланатын диетада жүрген пациенттерде ескерілу керек.

Цефтриаксонның әсер ету ауқымы

Цефтриаксонның әсер ету ауқымы кең және, патогенді агент сәйкестендірілген жағдайларды қоспағанда, бактериялардың кейбір типтеріне қатысты Роцефин препаратымен монотерапия тиімсіз болуы мүмкін. Штаммдары цефтриаксонға төзімді болатын полимикробты инфекцияда Роцефин басқа антибиотиктермен бір мезгілде тағайындалу керек.

Басқа цефалоспориндерді қолдану кезіндегідей, тіпті пациент анамнезінде аллергиялық реакциялар болмаған жағдайда да, соның ішінде өліммен аяқталатын анафилаксиялық реакциялар тіркелген.

Басқа цефалоспориндерді қолдану кезіндегідей, Роцефин препаратымен емделгенде аутоиммундық гемолиздік анемия дамуы мүмкін. Ересектер мен балаларда, соның ішінде өліммен аяқталатын ауыр гемолиздік анемия жағдайлары тіркелген.

Цефтриаксонмен емделіп жүрген пациентте анемия дамығанда цефалоспоринмен астасқан анемия диагнозын жоққа шығаруға болмайды және себебі анықталғанша емдеуді тоқтату қажет.

Лидокаин

Құрамында лидокаин бар цефтриаксон ерітінділерін тек бұлшықет ішіне енгізу керек. Лидокаин қолдануға қарсы көрсетілімдер лидокаинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген. Лидокаин ерітіндісін вена ішіне енгізуге болмайды.

Өт қалтасында цефтриаксонның кальций тұздары преципитаттарының түзілуі

Цефтриаксонды әдетте стандартты ұсынылуынан асып кететін дозаларда (тәулігіне 1 г және одан көп) қолданудан кейін өт қалтасын ультрадыбыстық зерттеу кезінде цефтриаксонның кальций тұзы преципитаттары анықталды, олардың түзілуі балалар жасындағы пациенттерде ықтималдырақ. Преципитаттар қандай да бір симптоматиканы сирек береді және Роцефин препаратымен ем аяқталған немесе тоқтатылған соң басылады. Егер бұл құбылыстар клиникалық симптоматикамен қатар жүрген жағдайда, хирургиялық емес консервативтік ем ұсынылады, ал препаратты тоқтату шешімі емдеуші дәрігер қарауына қалдырылады және пайдасы мен қауіпін жекеше бағалауға негізделуі тиіс.

Панкреатит

Роцефин препаратын қабылдаған пациенттерде өт жолдарының тарылуы салдарынан дамуы мүмкін сирек панкреатит жағдайлары сипатталған. Бұл пациенттердің көпшілігінде осыған дейін-ақ өт жолдарындағы іркілістің қауіп факторлары, мысалы, бұрын жүргізілген ем, ауыр аурулар және толық парентеральді қоректену болған. Осыған орай, Роцефин препаратының ықпалымен өт жолдарында түзілетін преципитаттардың панкреатитті дамытудағы шешуші рөлін жоққа шығаруға болмайды.

Бүйректе цефтриаксонның кальций тұздары преципитаттарының түзілуі

Қайтымды сипатта болатын және препаратпен емдеуді тоқтатқан соң басылатын бүйректе преципитаттар түзілген жағдайлар хабарланды. Клиникалық симптомдар білінгенде ультрадыбыстық тексеру ұсынылады. Препаратты бүйректе түзілімдері немесе анамнезде кальциуриясы бар пациенттерге тағайындау пайдасы мен қауіпін бағалауды талап етеді.

Жүктілік және лактация кезеңі

Роцефин плацентарлық бөгет арқылы өтеді. Жүктілік кезінде қолдану қауіпсіздігі айқындалмаған. Жүкті әйелдерге препаратты ана үшін болжанатын пайдасы шаранаға төнетін зор қауіптен басым болған жағдайда тек қатаң көрсетілімдер бойынша тағайындау керек.

Роцефин емшек сүтіне енеді. Цефтриаксонды емдік дозаларда анасы қолданғанда оның емшекпен қоректендірілетін сәбиге ықпал ету ықтималдығы аз, дегенмен де, сәбиде диареяның, шырышты қабықтардың зенді инфекцияларының және аса жоғары сезімталдық реакцияларының даму қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Сәби үшін емшек емудің артықшылығын және ана үшін емнің пайдасын ескеріп, емшекпен қоректендіруді тоқтату немесе цефтриаксонмен емді тоқтату/бас тарту қажет.

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Роцефин препаратымен ем кезінде бас айнарудың және көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ететін басқа да жағымсыз реакциялардың туындау мүмкіндігімен байланысты, сақтық шарасын қадағалау керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: жүрек айну, құсу, диарея.

Емі: артық дозаланғанда гемодиализ бен перитонеальді диализ препарат концентрациясын төмендетпейді. Арнайы антидоты жоқ. Симптоматикалық ем.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшамен қаусырылған және бутилкаучук тығынмен тығындалған мөлдір түссіз шыны құтыларға 500 мг немесе 1000 мг препараттан құйылады.

Құтыларға қағаз заттаңбалар жапсырылады.

Еріткіш – инъекцияға арналған 2 мл немесе 3,5 мл 1% лидокаин гидрохлориді ерітіндісі герметикалық дәнекерленген гидролитикалық шыныдан жасалған ампулаларға құйылады.

Препараты бар 1 құтыдан және еріткіші бар 1 ампуладан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Дайындалған ерітіндіні бөлме температурасында 6 сағаттан асырмай немесе 2 - 8 °С температурада 24 сағаттан асырмай сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші және қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH 4303, Kaiseraugst, Switzerland

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан тауар сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15 қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

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