

05-08-10

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению препарата  
РОЦЕФИН® (ROSERFIN®)**

### **Регистрационный номер**

П N 013244/01 (порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 250 мг, 500 мг, 1 г)

П N 013244/02 (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 250 мг, 500 мг, 1 г)

П N 013244/03 (порошок для приготовления раствора для инфузий 2 г)

П N 013244/04 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г)

### **Торговое название препарата**

РОЦЕФИН® (ROSERFIN®)

### **Международное непатентованное название**

Цефтриаксон (Ceftriaxone)

### **Химическое название**

Динатриевая соль (6R, 7R)-7-[(2-амино-4-тиазолил) (Z)-(метоксиимино)-ацетиламино]-3-[[ (2-метил-5,6 оксо-4,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазон-3-ил)-тио]метил]-8оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-карбоновой кислоты трисексвигидрат

### **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Порошок для приготовления раствора для инфузий

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

### **Состав**

Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутримышечного введения содержит:

цефтриаксон 250 мг, 500 мг, 1 г

(в виде цефтриаксона динатриевой соли 298.3 мг, 596.5 мг, 1.193 г)

Растворитель: лидокаина раствор 1%

Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутривенного введения содержит:

цефтриаксон 250 мг, 500 мг, 1 г

(в виде цефтриаксона динатриевой соли 298.3 мг, 596.5 мг, 1.193 г)

Растворитель: вода для инъекций

Один флакон с порошком для приготовления раствора для инфузий содержит:

цефтриаксон 2 г

(в виде цефтриаксона динатриевой соли 2.386 г)

Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержит:

цефтриаксон 1 г  
(в виде цефтриаксона динатриевой соли 1.193 г)

### Описание

Порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета.

### Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик, цефалоспорин

Код АТХ [J01DD04]

### Фармакологическое действие

Цефтриаксон - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III генерации с пролонгированным действием. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. In vitro цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству  $\beta$ -лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспориноз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

#### **Грамположительные аэробы**

*Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -гемолитический, группы В),  $\beta$ -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* (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  $\beta$ -лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных  $\beta$ -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 Национальный комитет клинических лабораторных стандартов (НККЛС). НККЛС установил следующие критерии оценки результатов пробы для цефтриаксона:

	Чувствительны	Умеренно чувствительны	Устойчивы
<i>Метод разведений</i> Подавляющая концентрация, мг/л	= 8	16-32	= 64
<i>Метод дисков</i> (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 НККЛС для определения чувствительности микроорганизмов можно использовать и другие хорошо стандартизованные нормативы, например, Немецкого института стандартизации DIN (Deutsches Institut für Normung) и международные рекомендации ICS (International Collaborative Study), позволяющие адекватно интерпретировать состояние чувствительности.

### **Фармакокинетика**

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

#### *Всасывание*

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%.

#### *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, 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.

#### *Связывание с белками*

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.

#### *Проникновение в отдельные ткани*

Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения препарата Роцефин® 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 больных менингитом через 2-24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко.

#### *Метаболизм*

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

#### *Выведение*

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизменном виде с мочой, а 40-50% - в неизменном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

#### ***Фармакокинетика в особых клинических случаях***

У новорожденных детей через почки выводится около 70% дозы. У грудных детей в первые 8 дней жизни, а также у лиц старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или в три раза больше, чем у взрослых молодого возраста.

У больных 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.

### **Показания**

Инфекции, вызванные чувствительными к препарату Роцефин® возбудителями: сепсис; менингит; диссеминированная болезнь Лайма (ранние и поздние 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 больных 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.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цефалоспорином и пенициллинам. Гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных (исследования *in vivo* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов). Новорожденные ( $\leq 28$  дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших Роцефин® 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 Роцефин® и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Постмаркетинговое наблюдение»).

### **С осторожностью**

Период кормления грудью.

### **Беременность и период кормления грудью**

#### *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 препарата 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.

#### *Период кормления грудью*

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. При его назначении кормящей матери следует соблюдать осторожность.

## **Способ применения и дозы**

### ***Стандартный режим дозирования***

*Взрослые и дети старше 12 лет:* 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 увеличивать до 4 г.

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

### ***Комбинированная терапия***

В эксперименте показан синергизм между препаратом Роцефин® 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 обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*. Из-за физической несовместимости цефтриаксона и аминогликозидов их следует вводить отдельно в рекомендованных для них дозах.

### ***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°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 Роцефин® растворяют в 2 мл, а 1 г - 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 Роцефин® в 5 мл, а 1 г - в 10 мл стерильной воды для инъекций; вводят внутривенно медленно в течение 2-4 минут.

*Внутривенная инфузия* должна длиться не менее 30 минут. Для приготовления раствора разводят 2 г препарата Роцефин® в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих ионов кальция: 0.9% хлорида натрия, 0.45% хлорида натрия + 2.5% глюкозы, 5% глюкозы, 10% глюкозы, 6% декстрана в 5% растворе глюкозы, 6-10% гидроксиэтилкрахмала, воды для инъекций. Растворы препарата Роцефин® нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или другие растворители, за исключением перечисленных выше, из-за возможной несовместимости.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Роцефин® 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 Роцефин® и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Роцефин® 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 Роцефин® и

кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

### ***Дозирование в особых случаях***

#### ***Больные с нарушением функции печени***

У больных с ***нарушением функции печени*** нет необходимости уменьшать дозу при *условии отсутствия нарушений функции почек*.

#### ***Больные с нарушением функции почек***

У больных 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.

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

Больным, находящимся на диализе, дополнительного введения препарата после диализа не требуется. Следует, однако, контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у этих больных может снижаться.

#### ***Больные пожилого и старческого возраста***

Обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.

#### ***Дети***

*Новорожденные, грудные дети и дети младше 12 лет*

При назначении препарата Роцефин® *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. При определении дозы не нужно делать различия между доношенными и недоношенными детьми.

Роцефин® противопоказан новорожденным ( $\leq 28$  дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел «Противопоказания»).

*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.

Внутривенные дозы в 50 мг/кг или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут.

#### ***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.

#### ***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 Роцефин®.

### ***Профилактика послеоперационных инфекций***

В зависимости от степени инфекционного риска вводится 1-2 г препарата Роцефин® однократно за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя одновременное (но отдельное, см. раздел «Способ применения и дозы») введение препарата Роцефин® и одного из 5-нитроимидазолов, например, орнидазола.

## **Побочное действие**

### ***Постмаркетинговое наблюдение***

При применении препарата Роцефин® наблюдались следующие побочные явления, которые, как правило, исчезали либо самостоятельно, либо после отмены препарата.

#### ***Системные реакции***

***Желудочно-кишечный тракт*** (около 2%): неоформленный стул или диарея, тошнота, рвота, стоматит, глоссит, нарушение вкуса (менее 1%).

***Гематологические изменения*** (около 2%): эозинофилия, лейкопения; менее часто (<1%): гранулоцитопения, гемолитическая анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, увеличение тромбопластинового и протромбинового времени. Описаны отдельные случаи агранулоцитоза (<500 клеток/мкл), причем большинство из них развивались после 10 дней лечения и применения кумулятивной дозы 20 г и более.

***Кожные реакции*** (около 1%): сыпь, аллергический дерматит, зуд, крапивница, отеки. Отдельные случаи тяжелых побочных реакций (экссудативная мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)).

***Прочие*** (наблюдаются редко): головная боль и головокружение, преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, панкреатит, увеличение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия, олигурия, увеличение концентрации креатинина сыворотки, микозы половых органов, вагинит, повышение температуры, озноб, повышенное потоотделение, «приливы», аллергический пневмонит, бронхоспазм, носовое кровотечение, гематурия, желтуха, снижение протромбинового времени, судорожный припадок, сердцебиение, сывороточная болезнь, а также анафилактические или анафилактоидные реакции.

Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках по результатам исследования аутопсии у новорожденных, получавших Роцефин® 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 Роцефин® и кальцийсодержащих растворов. При этом по результатам исследования аутопсии у данного новорожденного преципитаты не были обнаружены. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных (см. раздел «Особые указания»).

Описаны очень редкие случаи псевдомембранозного колита (<0.01%) и нарушений свертываемости крови, а также образования конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата ( $\geq 80$  мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.). Образование конкрементов в почках может протекать бессимптомно или проявляться клинически,

может приводить к почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом Роцефин®. *Местные реакции* (очень редко): флебит после внутривенного введения. Его можно избежать, вводя препарат медленно в течение 2-4 минут. Внутримышечная инъекция *без применения лидокаина* болезненна.

#### ***Влияние на результаты лабораторных анализов***

В редких случаях при лечении препаратом Роцефин® у больных могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Как и другие антибиотики, Роцефин® может давать ложноположительный результат пробы на галактоземию.

Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче ферментными методами, поэтому в ходе терапии препаратом Роцефин® глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

#### **Передозировка**

При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снижают концентрации препарата. Специфического антидота нет. Лечение передозировки - симптоматическое.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении больших доз препарата Роцефин® и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида), нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что Роцефин® увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Употребление алкоголя после введения препарата Роцефин® 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 препарата Роцефин®.

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 Роцефин® для внутривенного введения и их последующего разведения из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Роцефин® и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Роцефин® 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 Роцефин® и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Для оценки взаимодействия цефтриаксона и кальция проведены два исследования *in vitro*: одно с использованием плазмы крови взрослого человека, другое – плазмы пуповинной крови новорожденного. Были проанализированы различные комбинации цефтриаксона с исходной концентрацией до 1 мМ (максимальная концентрация, которую достигает цефтриаксон *in vivo* при инфузионном введении 2 г препарата в течение не менее 30 мин) и кальция с исходной концентрацией до 12 мМ (48 мг/дл). Снижение концентрации цефтриаксона в плазме наблюдалось при использовании кальция в концентрации 6 мМ (24 мг/дл) и выше для плазмы взрослого человека и в концентрации 4 мМ (16 мг/дл) и выше для плазмы новорожденного, что свидетельствует о повышенном риске образования кальциевых

солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

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

### Особые указания

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.

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.

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

У пациентов, получавших Роцефин®, описаны редкие случаи изменения протромбинового времени. Пациентам с недостаточностью витамина К (нарушение синтеза, нарушение питания) может потребоваться контроль протромбинового времени во время терапии и назначение витамина К (10 мг/неделю) при увеличении протромбинового времени до начала или во время терапии.

После применения цефтриаксона, обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные, при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись тени, которые ошибочно принимали за камни. Они представляют собой преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, которые исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом Роцефин®. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, но и в таких случаях рекомендуется лишь консервативное лечение. Если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, то решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, Роцефин® не следует

смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Постмаркетинговое наблюдение»).

У больных, получавших Роцефин<sup>®</sup>, описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных 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, образовавшихся под влиянием препарата Роцефин<sup>®</sup>, преципитатов в желчных путях в развитии панкреатита.

Безопасность и эффективность препарата Роцефин<sup>®</sup> 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.

Роцефин<sup>®</sup> нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел «Противопоказания»).

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

#### ***Влияние на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами***

Нет данных, свидетельствующих о влиянии препарата на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами. Однако следует помнить о возможном возникновении головокружения при терапии препаратом Роцефин<sup>®</sup>.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 250 мг, 500 мг, 1 г

*Комплект:*

По 250 мг, 500 мг или 1 г цефтриаксона в стеклянный флакон (стекло гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

По 2 мл (для препарата Роцефин<sup>®</sup> 250 мг и 500 мг) или 3.5 мл (для препарата Роцефин<sup>®</sup> 1 г) раствора лидокаина 1% в ампулы, изготовленные, в соответствии с ISO 9187, из стекла гидролитического класса 1 ЕФ, герметично запаиваемые. На ампуле с растворителем имеется точка синего цвета; на кончике ампулы – два кольца – синего и зеленого цвета.

1 флакон с препаратом вместе с 1 ампулой раствора лидокаина 1% и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения по 250 мг, 500 мг, 1 г

*Комплект:*

По 250 мг, 500 мг или 1 г цефтриаксона в стеклянный флакон (стекло гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

По 5 мл (для препарата Роцефин<sup>®</sup> 250 мг и 500 мг) или 10 мл (для препарата Роцефин<sup>®</sup> 1 г) воды для инъекций в ампулы, изготовленные, в соответствии с ISO 9187, из стекла гидролитического класса 1 ЕФ, герметично запаиваемые. На ампуле имеется точка синего цвета.

1 флакон с препаратом вместе с 1 ампулой воды для инъекций и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Порошок для приготовления раствора для инфузий 2 г

По 2 г цефтриаксона в стеклянный флакон (стекло гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый

пластмассовой крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г

По 1 г цефтриаксона в стеклянный флакон (стекло гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

*Для стационаров:* по 143 флакона вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в картонную коробку.

**Срок годности**

3 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

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

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения и производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99