

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РОТАЦЕФ**  
**(ROTACEF)**

**Склад:**

діюча речовина: ceftriaxone

1 флакон містить цефтриаксону (у формі цефтриаксону натрію) 0,5 г або 1 г;

1 ампула розчинника містить розчин лідокаїну гідрохлориду 1% (лідокаїну гідрохлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій).

або

1 ампула розчинника містить воду для ін'єкцій

**Лікарська форма.**

Порошок для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* кристалічний порошок, частково гігроскопічний, майже білого або жовтуватого кольору.

Розчинник (розчин лідокаїну гідрохлориду 1%): безбарвний прозорий розчин без запаху.

Розчинник (вода для ін'єкцій): безбарвний прозорий розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Цефалоспорини III покоління. Цефтриаксон. Код АТХ J01D D04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Цефтриаксон – парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління з пролонгованою дією.

Механізм дії.

Бактерицидна активність цефтриаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки. Цефтриаксон активний *in vitro* відносно широкого спектру грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів.

Цефтриаксон характеризується значною стійкістю до більшості β-лактамаз (як пеніциліназ, так і цефалоспориноз) грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефтриаксон зазвичай активний відносно перелічених нижче мікроорганізмів *in vitro* та при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»).

*Грампозитивні аероби.*

*Staphylococcus aureus* (метициліночутливий), коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний, групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний, групи В),

β-гемолітичні стрептококи (що не належать до груп А і В) *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

*Примітка.* Стейкі до метициліну *Staphylococcus* spp. резистентні до цефалоспоринів, у тому числі до цефтриаксону. Також *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Listeria monocytogenes* проявляють стійкість до цефтриаксону.

*Грамнегативні аероби.*

*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкагеноподібні бактерії *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Carpocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (у тому числі *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter* spp. (інші)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалися *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (інші), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas* spp. (інші)\*, *Providentia rettgeri*, *Providentia* spp. (інші), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (група enteritidis), *Serratia marcescens*, *Serratia* spp. (інші), *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (інші).

\* деякі ізоляти цих видів стійкі до цефтриаксону головним чином унаслідок утворення  $\beta$ -лактамаз, що кодуються хромосомами.

\*\* деякі ізоляти *Klebsiella pneumoniae* стійкі до цефтриаксону унаслідок утворення низки плазмідно-опосередкованих  $\beta$ -лактамаз.

*Примітка.* Багато з штамів вищезазначених мікроорганізмів, які мають множинну стійкість до таких антибіотиків як амінопеніциліни та уреїдопеніциліни, цефалоспорины I та II покоління, аміноглікозиди, є чутливими до цефтриаксону. *Treponema pallidum* чутлива до цефтриаксону *in vitro* та в дослідях на тваринах. Клінічні випробування показують, що цефтриаксон ефективний для лікування первинного та вторинного сифілісу. За деякими винятками клінічні штами *P. aeruginosa* стійкі до цефтриаксону.

#### Анаероби.

*Bacteroides* spp. (чутливі до жовчі)\*, *Clostridium* spp. (крім групи *C. perfringens*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (інші), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалися *Peptococcus*), *Peptostreptococci*.

\* деякі ізоляти *Bacteroides* spp. стійкі до цефтриаксону.

*Примітка.* Багато з штамів *Bacteroides* spp., які продукують  $\beta$ -лактамази (зокрема, *B. fragilis*), стійкі до цефтриаксону. Стійкий *Clostridium difficile*.

Чутливість до цефтриаксону можна визначати методом дисків або методом серійних розведень на агарі або бульйоні, використовуючи стандартну методику, подібну до тієї, яку рекомендує Національний комітет клінічних лабораторних стандартів (НККЛС). Для цефтриаксону НККЛС встановив такі критерії оцінки результатів випробувань:

	Чутливі	Помірно чутливі	Стійкі
Метод розведень			
Інгібуюча концентрація, мг/л	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$
Метод дисків			
(диск з 30 мкг цефтриаксону)			
Діаметр зони затримки росту, мм	$\geq 21$	20-14	$\leq 13$

Для визначення чутливості мікроорганізмів слід використовувати диски з цефтриаксоном, так як у дослідженнях *in vitro* показано, що цефтриаксон активний відносно окремих штамів, які стійкі при використанні дисків, призначених для всієї групи цефалоспоринів.

Замість стандартів НККЛС для визначення чутливості мікроорганізмів можна використовувати й інші добре стандартизовані нормативи, наприклад, DIN та ICS, що дозволяють адекватно оцінити рівень чутливості.

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефтриаксону має нелінійний характер. Всі основні фармакокінетичні параметри, що базуються на загальних концентраціях препарату (вільний та зв'язаний з білками цефтриаксон), за винятком періоду напіввиведення, залежать від дози.

#### Всмоктування.

Максимальна концентрація у плазмі крові після внутрішньом'язового введення 1 г препарату становить 81 мг/л та досягається за 2-3 години після введення. Одноразові внутрішньовенні інфузії 1 г та 2 г призводять через 30 хвилин до концентрацій  $168,1 \pm 28,2$  та  $256,9 \pm 16,8$  мг/л відповідно. Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові після внутрішньовенного введення дорівнює такій після внутрішньом'язового введення. Це означає, що біодоступність цефтриаксону після внутрішньом'язового введення становить 100 %.

#### Розподіл.

Об'єм розподілу цефтриаксону становить 7-12 л. Після внутрішньовенного введення цефтриаксон швидко проникає в інтерстиціальну рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 годин.

Після введення у дозі 1-2 г цефтриаксон добре проникає у тканини та рідини організму. Протягом більш ніж 24 години його концентрації набагато перевищують мінімальні пригнічуючі концентрації для більшості збудників інфекцій більш ніж у 60 тканинах та рідинах (у тому числі легенях, серці, жовчовивідних шляхах, печінці, середньому вусі та слизовій носа, кістках, а також спинномозковій, плевральній та синовіальній рідинах, у секреті простати).

Цефтриаксон зворотно зв'язується з альбуміном, причому ступінь зв'язування зменшується зі зростанням концентрації, наприклад, знижуючись з 95 % при концентрації у плазмі крові менше 100 мг/л до 85 % при концентрації 300 мг/л. Завдяки нижчій концентрації альбуміну в тканинній рідині, частка вільного цефтриаксону в ній вища, ніж у плазмі крові.

Цефтриаксон проникає через запалені мозкові оболонки у дітей, у т.ч. новонароджених. Максимальна концентрація у спинномозковій рідині досягається приблизно через 4 години після внутрішньовенного введення та становить у середньому 18 мг/л при дозах 50-100 мг/кг. При бактеріальному менінгіті середня концентрація цефтриаксону в цереброспінальній рідині становить 17 % від концентрації у плазмі крові, при асептичному менінгіті – 4 %. Через 24 години після внутрішньовенного введення цефтриаксону в дозі 50-100 мг/кг концентрації цефтриаксону у спинномозковій рідині перевищують 1,4 мг/л. У дорослих хворих на менінгіт після введення дози 50 мг/кг через 2-24 години досягаються такі концентрації цефтриаксону у цереброспінальній рідині, які в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для найрозповсюдженіших збудників менінгіту.

Цефтриаксон проходить через плацентарний бар'єр та в малих концентраціях проникає у грудне молоко (3-4 % від концентрації у плазмі крові матері через 4-6 годин).

#### *Метаболізм.*

Цефтриаксон не піддається системному метаболізму, а перетворюється у неактивні метаболіти під дією кишкової флори.

#### *Виведення.*

Загальний плазмований кліренс цефтриаксону дорівнює 10-22 мл/хв. Нирковий кліренс дорівнює 5-12 мл/хв. 50-60 % цефтриаксону виводиться у незміненому вигляді нирками і 40-50 % – у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення цефтриаксону у дорослих складає близько 8 годин.

#### *Фармакокінетика в особливих популяціях.*

У новонароджених дітей нирками виводиться приблизно 70 % дози. У дітей перших 8 днів життя, а також у пацієнтів віком від 75 років період напіввиведення у середньому є в 2-3 рази більшим, ніж у дорослих молодого віку.

У хворих із легким та помірним порушенням функцій нирок та печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення з плазми крові. Якщо порушена лише функція нирок, збільшується виведення з жовчю, якщо порушена функція печінки, збільшується виведення через нирки.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Для лікування інфекцій, збудники яких чутливі до цефтриаксону:

- інфекції дихальних шляхів, особливо пневмонія, а також інфекції вуха, горла й носа;
- інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту);
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції статевих органів, включаючи гонорею;
- сепсис;
- інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, а також ранові інфекції;
- інфекції хворих з ослабленим імунним захистом;
- менінгіт;
- дисемінований бореліоз Лайма (стадії II та III);

Періопераційна профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях на органах шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, сечовивідних шляхів і під час гінекологічних процедур, але лише у випадках потенційної чи відомої контамінації.

При призначенні Ротацефу необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та, зокрема, рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

### ***Противоказання.***

Підвищена чутливість до цефтриаксону, або будь-якого іншого цефалоспорину. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу  $\beta$ -лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів та карбапенемів).

Цефтриаксон протипоказаний:

- недоношеним новонародженим віком  $\leq 41$  тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження)\*;

- доношеним новонародженим (віком  $\leq 28$  днів):

- із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубину, ймовірно, порушене\*;

- які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальцієвмісних розчинів, оскільки існує ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

\* наявна інформація, що у дослідженнях *in vitro* було показано, що цефтриаксон може витіснити білірубін зі зв'язку з альбуміном сироватки крові, що призводить до можливого ризику розвитку білірубінової енцефалопатії у таких пацієнтів.

Перед внутрішньом'язовим введенням цефтриаксону слід обов'язково виключити наявність протипоказань до застосування лідокаїну, якщо його застосовують в якості розчинника (див. розділ «Особливості застосування»). Див. інструкцію для медичного застосування лідокаїну, особливо протипоказання.

Розчини цефтриаксону, що містять лідокаїн, ніколи не слід вводити внутрішньовенно.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Розчинники, що містять кальцій, такі як розчин Рінгера або розчин Гартмана, не слід використовувати для відновлення порошку цефтриаксону у флаконах або для подальшого розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення, оскільки може утворитися преципітат. Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону також можуть утворюватися при змішуванні цефтриаксону із кальцієвмісними розчинами в одній інфузійній системі. Цефтриаксон не можна вводити одночасно із розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, в тому числі із кальцієвмісними розчинами для тривалих інфузій, такими як розчини для парентерального харчування, за допомогою Y-подібної системи. Однак решті пацієнтів, крім новонароджених, цефтриаксон та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, якщо між інфузіями ретельно промити систему сумісною рідиною. Відомі дослідження *in vitro* із використанням плазми пуповинної крові дорослих та новонароджених, під час яких було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»). Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект проти вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антивітаміну К як під час, так і після терапії цефтриаксоном (див. розділ «Побічні реакції»).

Існують суперечливі дані щодо потенційного посилення токсичного впливу аміноглікозидів на нирки при їх застосуванні разом із цефалоспоринами. У таких випадках слід ретельно дотримуватися рекомендацій із моніторингу рівня аміноглікозидів (та функції нирок) у клінічній практиці.

Є інформація, що при дослідженні *in vitro* із застосуванням хлорамфеніколу у комбінації з цефтриаксоном спостерігалися антагоністичні ефекти. Клінічна значущість цих даних невідома.

Не було зареєстровано випадків взаємодії між цефтриаксоном та кальцієвмісними препаратами для перорального застосування або взаємодії між цефтриаксоном для внутрішньом'язового введення та кальцієвмісними препаратами (для внутрішньовенного або перорального застосування).

У пацієнтів, які застосовують цефтриаксон, можливі хибнопозитивні результати тесту Кумбса.

Цефтриаксон, як і інші антибіотики, може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію. Подібним чином, при визначенні глюкози у сечі за допомогою неферментних методів результати можуть бути хибнопозитивними. З цієї причини в період застосування цефтриаксону слід визначати рівень глюкози у сечі за допомогою ферментних методів.

Порушень функції нирок не спостерігалось після супутнього застосування великих доз цефтриаксону та потужних діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Одночасне застосування пробенециду не знижує виведення цефтриаксону.

### **Особливості застосування.**

#### **Реакції гіперчутливості.**

Як і при застосуванні всіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, іноді із летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку тяжких реакцій

гіперчутливості застосування цефтриаксону слід негайно припинити та вжити належних невідкладних заходів. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції гіперчутливості до цефтриаксону, інших цефалоспоринів або інших типів β-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефтриаксон пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої гіперчутливості до інших β-лактамних препаратів.

Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєла/токсичний епідермальний некроліз); однак частота цих явищ невідома (див. розділ «Побічні реакції»).

*Взаємодія із лікарськими засобами, що містять кальцій.*

У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальними наслідками. Щонайменше одному із цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно із наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, крім як у новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальцієвмісні розчини або будь-які інші кальцієвмісні препарати. У наявних даних досліджень дослідження *in vitro* було показано, що новонародженим загрожує підвищений ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону порівняно із пацієнтами інших вікових груп.

При застосуванні цефтриаксону пацієнтам будь-якого віку препарат не можна змішувати або вводити одночасно із будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, навіть при використанні різних інфузійних систем або введенні препаратів у різні інфузійні ділянки. Проте пацієнтам віком старше 28 днів цефтриаксон та кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, один після одного, за умови введення препаратів через різні інфузійні системи у різні ділянки тіла або заміни чи ретельного промивання інфузійної системи між введенням цих засобів фізіологічним сольовим розчином, щоб запобігти утворенню преципітату. Пацієнтам, які потребують постійних інфузій кальцієвмісних розчинів для повного парентерального харчування (ППХ), лікар може призначити альтернативні антибактеріальні засоби, застосування яких не пов'язане із подібним ризиком утворення преципітатів. Якщо застосування цефтриаксону пацієнтам, які потребують постійного харчування, визнано необхідним, розчини для ППХ та цефтриаксон можна вводити одночасно, хоча і через різні інфузійні системи та у різні ділянки тіла. Також введення розчинів для ППХ можна призупинити на час інфузії цефтриаксону та промити інфузійні системи між введенням розчинів (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Несумісність»).

*Діти.*

Безпека та ефективність цефтриаксону у новонароджених, немовлят та дітей були встановлені для доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». Згідно із наявними даними досліджень, було показано, що цефтриаксон, як деякі інші цефалоспорини, може витіснити білірубін зі зв'язку із альбуміном сироватки крові.

Цефтриаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (див. розділ «Протипоказання»).

*Імуноопосередкована гемолітична анемія.*

Випадки імуноопосередкованої гемолітичної анемії спостерігалися у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, в тому числі цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжкі випадки гемолітичної анемії, в тому числі із летальними наслідками, були зареєстровані в період лікування цефтриаксоном як у дорослих, так і у дітей.

Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої із застосуванням цефалоспорину, та припинити застосування цефтриаксону до встановлення етіології захворювання.

*Довготривале лікування.*

При довготривалому лікуванні слід регулярно проводити розгорнутий аналіз крові.

*Коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.*

Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на фоні застосування майже всіх антибактеріальних засобів, в тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до загрозової для життя. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обмірковувати припинення терапії цефтриаксоном та

застосування відповідних засобів проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можуть виникати суперінфекції, спричинені нечутливими до препарату мікроорганізмами.

*Тяжка ниркова та печінкова недостатність.*

У випадку тяжкої ниркової та печінкової недостатності рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Вплив на результати серологічних досліджень.*

При застосуванні цефтриаксону тест Кумбса може давати хибнопозитивні результати. Також цефтриаксон може спричиняти хибнопозитивні результати аналізу на наявність галактоземії (див. розділ «Побічні реакції»).

При визначенні глюкози у сечі неферментними методами можуть бути отримані хибнопозитивні результати. Протягом застосування цефтриаксону рівні глюкози у сечі слід визначати за допомогою ферментних методів аналізу (див. розділ «Побічні реакції»).

*Натрій.*

Пацієнтам, які дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію, слід взяти до уваги, що препарат Ротацеф містить натрій.

*Спектр антибактеріальної активності.*

Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної активності і може бути непридатним для застосування в якості монотерапії при лікуванні певних типів інфекції, крім випадків, коли збудник вже підтверджений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У випадку полімікробних інфекцій, коли серед підозрюваних збудників є резистентні до цефтриаксону мікроорганізми, слід розглянути застосування додаткових антибіотиків.

*Застосування лідокаїну.*

Якщо в якості розчинника застосовують розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену у інструкції для медичного застосування лідокаїну (див. розділ «Протипоказання»). Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

*Жовчнокам'яна хвороба.*

У випадку наявності на сонограмі тіней, слід зважити на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону. Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала при застосуванні цефтриаксону у дозі 1 г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону супроводжувалося симптоматикою. За наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування, і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

*Жовчний стаз.*

Є дані про зареєстровані випадки панкреатиту, можливо спричинені непрохідністю жовчних шляхів, у пацієнтів, які отримували цефтриаксон (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та утворення біліарного сладжу, такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба та повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що ініціюючим або додатковим фактором розвитку цього порушення може бути утворення у жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування цефтриаксону.

*Нирковокам'яна хвороба.*

Є дані про зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку наявності симптомів слід зробити ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування препарату пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, спираючись на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку.

*Утилізація лікарського засобу.*

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або домашні відходи. Будь-який невикористаний лікарський засіб після закінчення лікування або терміну придатності слід повернути в оригінальній упаковці постачальнику (лікарю або фармацевту) для правильної утилізації.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам. Опубліковані дані досліджень на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток. Під час вагітності, зокрема у першому триместрі, цефтриаксон можна застосовувати, лише якщо користь перевищує ризик.

*Годування груддю.*

Цефтриаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні препарату у терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибкової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibiliзації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтриаксону із врахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі від терапії для жінки.

*Фертильність.*

Опубліковані дані досліджень репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Відповідні дослідження не проводилися. У зв'язку з можливістю виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, препарат може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

*Дорослі та діти віком від 12 років:* призначати 1-2 г Ротацефу 1 раз на добу (кожні 24 години). При тяжких інфекціях або інфекціях, збудники яких мають лише помірну чутливість до цефтриаксону, добову дозу можна збільшувати до 4 г.

*Новонароджені, немовлята та діти віком до 12 років.*

Нижче наводяться рекомендовані дози для застосування 1 раз на добу.

*Новонароджені (до 2 тижнів):* 20-50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, добова доза не має перевищувати 50 мг /кг маси тіла. При визначенні дози препарату для доношених і недоношених дітей відмінностей немає.

Ротацеф протипоказаний для застосування новонародженим віком  $\leq 28$  днів при необхідності (чи очікуваній необхідності) лікування внутрішньовенними розчинами, які містять кальцій, у тому числі постійні внутрішньовенні вливання, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування, у зв'язку з ризиком виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону (див розділ «Протипоказання»).

*Новонароджені та діти віком від 15 днів до 12 років:* 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

Дітям із масою тіла понад 50 кг призначати дози для дорослих.

Внутрішньовенні дози 50 мг/кг або вищі слід вводити шляхом інфузії упродовж принаймні 30 хвилин.

*Пацієнтам літнього віку* корекція дози не потрібна.

*Тривалість лікування* залежить від показання та перебігу хвороби.

*Комбінована терапія.* Доступні дані, що відносно багатьох грамнегативних бактерій існує синергізм між цефтриаксоном і аміноглікозидами. Незважаючи на те, що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід мати на увазі при наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтриаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

*Дозування в особливих випадках.*

*Менінгіт:* при бактеріальному менінгіті у немовлят і дітей віком від 15 днів до 12 років лікування розпочинати з дози 100 мг/кг (але не більше 4 г) 1 раз на добу. Як тільки збудник буде ідентифікований, а його чутливість визначена, дозу можна відповідно знизити. Найкращі результати досягалися при такій тривалості лікування:

- *Neisseria meningitidis* – 4 дні;
- *Haemophilus influenza* – 6 днів;
- *Streptococcus pneumonia* – 7 днів.

*Бореліоз Лайма:* дорослим та дітям – 50 мг/кг (найвища добова доза – 2 г) 1 раз на добу протягом 14 днів.

*Гонорея:* для лікування гонореї (спричиненої утворюючими та неутворюючими пеніциліназу штамми) рекомендується призначати разову дозу 250 мг внутрішньом'язово.

*Профілактика інфекцій у хірургії:* для профілактики післяопераційних інфекцій при контамінованих або потенційно контамінованих хірургічних втручаннях рекомендовано – залежно від ступеня небезпеки зараження – вводити разову дозу 1-2 г Ротацефу за 30-90 хвилин до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці добре зарекомендувало себе одночасне введення Ротацефу та одного з 5-нітроїмідазолів (наприклад, орнідазолу).

*Порушення функцій нирок та печінки:* у хворих із порушеннями функцій нирок немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція печінки залишається нормальною. Лише у разі ниркової недостатності в передтермінальній стадії (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) добова доза не має перевищувати 2 г.

Хворим, які знаходяться на діалізі, немає потреби в додатковому введенні препарату після діалізу. Слід однак контролювати концентрацію цефтриаксону в сироватці крові, оскільки у цих хворих може знижуватися швидкість виведення. Добова доза Ротацефу у хворих, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 2 г.

У хворих із порушеннями функцій печінки немає необхідності знижувати дозу в тому випадку, якщо функція нирок залишається нормальною.

При одночасному тяжкому порушенні функцій нирок та печінки слід регулярно визначати концентрацію цефтриаксону в плазмі крові та проводити корекцію дози препарату в разі необхідності, оскільки рівень виведення у таких пацієнтів може знижуватися.

#### *Приготування розчинів.*

Відновлені розчини слід використати одразу після приготування. Залежно від концентрації колір розчинів може варіювати від блідо-жовтого до бурштинового – ця властивість активної речовини не впливає на ефективність або переносимість препарату.

#### *Внутрішньом'язова ін'єкція*

Відновлений розчин вводять глибоко у центр сідничного м'язу. Рекомендується вводити не більше 1 г в одну ділянку.

Для внутрішньом'язової ін'єкції в якості розчинника використовують тільки розчину лідокаїну 1 % і лише після попередньо проведеної проби для визначення індивідуальної чутливості до лідокаїну.

Для внутрішньом'язової ін'єкції слід розчинити:

- 0,5 г у 2 мл розчину лідокаїну 1 %;
- 1 г у 3,5 мл розчину лідокаїну 1 %.

#### *Внутрішньовенна ін'єкція*

Відновлений розчин вводять внутрішньовенно повільно (понад 5 хвилин).

Розчин лідокаїну 1 % ніколи не застосовується в якості розчинника для внутрішньовенного ін'єкційного введення Ротацефу (дивись розділ «Протипоказання»).

Для внутрішньовенної ін'єкції слід розчинити:

- 0,5 г у 5 мл води для ін'єкцій;
- 1 г у 10 мл води для ін'єкцій.

#### *Внутрішньовенна інфузія (вливання)*

Внутрішньовенне вливання має тривати не менше 30 хвилин.

Для приготування розчину для інфузії слід розчинити 2 г (2 фл. по 1 г) Ротацефу в 30 мл (2x15 мл) одного з наступних інфузійних розчинів, вільних від іонів кальцію:

- 0,9 % розчин натрію хлориду;

- 0,45 % розчин натрію хлориду та 2,5 % розчин глюкози;
- 5 % або 10 % розчин глюкози;
- 6 % розчин декстрану в 5 % розчині глюкози;
- 6-10 % розчин гідроксиетильованого крохмалю;
- вода для ін'єкцій.

Зважаючи на можливу несумісність, розчини, які містять цефтриаксон, не можна змішувати з розчинами, які містять інші антибіотики, як при приготуванні, так і при введенні. Однак, 2 г цефтриаксону та 1 г орнідазолу фізично та хімічно сумісні у 250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду або розчину глюкози. Не можна використовувати розчинники, які містять кальцій, такі як розчин Рінгера чи розчин Гартмана, для розчинення Ротацефу чи для розведення відновленого розчину для внутрішньовенного введення у зв'язку з вірогідністю утворення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону. Виникнення преципітатів кальцієвих солей цефтриаксону також може відбуватися при змішуванні Ротацефу з розчинами, які містять кальцій в одній інфузійній системі для внутрішньовенного введення. Цефтриаксон не можна одночасно вводити внутрішньовенно з розчинами, які містять кальцій, у тому числі з тривалими інфузіями, які містять кальцій, наприклад, парентеральне харчування. Однак, за винятком новонароджених, цефтриаксонта кальцієвмісні розчини можна вводити послідовно, якщо інфузійну систему ретельно промити між інфузіями сумісним розчином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Діти.*

Препарат застосовують дітям згідно з рекомендаціями, вказаним у розділі «Спосіб застосування та дози».

### ***Передозування.***

У разі передозування гемодіаліз чи перитонеальний діаліз не зменшать надмірні концентрації препарату в плазмі крові. У разі передозування може спостерігатися нудота, блювота, діарея. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування симптоматичне.

### ***Побічні реакції.***

Небажаними реакціями, що найчастіше спостерігалися при застосуванні цефтриаксону, є еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея, висип та підвищення рівня печінкових ферментів.

За частотою явища класифіковані таким чином: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ); поширені ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); непоширені ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); рідко поширені ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

#### *Інфекції та інвазії:*

- непоширені: грибкові інфекції статевих органів;
- рідко поширені: псевдомембранний коліт;
- частота невідома: суперінфекції.

#### *З боку системи крові та лімфатичної системи:*

- поширені: еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія;
- непоширені: гранулоцитопенія, анемія, розлади коагуляції;
- частота невідома: гемолітична анемія, агранулоцитоз.

#### *З боку імунної системи:*

- частота невідома: анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, гіперчутливість.

#### *З боку нервової системи:*

- непоширені: головний біль, запаморочення;
- частота невідома: судоми.

#### *З боку органів слуху і рівноваги:*

- частота невідома: вертіго.

#### *З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:*

- рідко поширені: бронхоспазм.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту:*

- поширені: рідкий стул, діарея;
- непоширені: нудота, блювання;
- частота невідома: панкреатит, стоматит, глосит.

### *З боку гепатобіліарної системи:*

- поширені: підвищення рівня печінкових ферментів;
- частота невідома: преципітати у жовчному міхурі, ядерна жовтяниця.

### *З боку шкіри і підшкірної клітковини:*

- поширені: висип;
- непоширені: свербіж;
- рідко поширені: кропив'янка;
- частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, багатоформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

### *З боку нирок та сечовидільної системи:*

- рідко поширені: гематурія, глюкозурія;
- частота невідома: олігурія, утворення преципітатів у нирках (оборотні).

### *Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:*

- непоширені: флебіт, біль у місці ін'єкції, пропасниця;
- рідко поширені: набряк, озноб.

### *Дані лабораторних аналізів:*

- непоширені: підвищення рівня креатиніну у крові;
- частота невідома: хибнопозитивні результати тесту Кумбса, хибнопозитивні результати аналізу на галактоземію, хибнопозитивні результати неферментних методів визначення глюкози.

### *Інфекції та інвазії.*

Випадки діареї після застосування цефтриаксону можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Преципітати кальцієвої солі цефтриаксону.*

Рідкісні випадки тяжких небажаних реакцій, іноді із летальними наслідками, були зареєстровані у недоношених та доношених новонароджених (віком < 28 днів), яким внутрішньовенно вводили цефтриаксон та препарати кальцію. При аутопсії у легенях та нирках були виявлені преципітати кальцієвої солі цефтриаксону. Високий ризик утворення преципітатів у новонароджених є наслідком їх малого об'єму крові та довшого, ніж у дорослих, періоду напіввиведення цефтриаксону (див. розділи «Протипоказання» «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів у нирках, переважно у дітей віком від 3 років, які отримували великі добові дози препарату (наприклад  $\geq 80$  мг/кг/добу) або загальні дози понад 10 г, а також мали додаткові фактори ризику (наприклад обмежене споживання рідини або постільний режим). Ризик утворення преципітатів зростає у пацієнтів, позбавлених рухливості або у пацієнтів у стані зневоднення. Преципітати можуть супроводжуватися симптомами або бути асимптоматичними, можуть призводити до ниркової недостатності та анурії, і зникають після припинення застосування цефтриаксону (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у жовчному міхурі, переважно у пацієнтів, яким препарат вводили у дозах, вищих за стандартну рекомендовану дозу. У дітей, за даними наявних проспективних досліджень, частота утворення преципітатів при внутрішньовенному введенні препарату була різною – у деяких дослідженнях понад 30 %. При повільному введенні препарату (протягом 20-30 хвилин) частота утворення преципітатів, очевидно, нижча. Утворення преципітатів зазвичай не супроводжується симптомами, але у рідкісних випадках виникали такі клінічні симптоми як біль, нудота і блювання. В таких випадках рекомендується симптоматичне лікування. Після припинення застосування цефтриаксону преципітати зазвичай зникають (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Термін придатності.**

Препарат Ротацеф – 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі 15-25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Приготований розчин стабільний протягом 24 годин при температурі 2-8 °С або протягом 6 годин при температурі 15-25 °С.

**Несумісність.**

Ротацеф не можна змішувати з кальцієвмісними розчинами, такими як розчин Рінгера чи розчин Гартмана.

Цефтриаксон не сумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом і аміноглікозидами.

Не слід змішувати з іншими розчинниками, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

*Для дозування 0,5 г:*

0,5 г порошку для розчину для ін'єкцій у скляному флаконі; 10 флаконів у картонній коробці або 1 флакон у комплекті з 1 ампулою розчинника (вода для ін'єкцій – 5 мл) у картонній коробці, або 1 флакон в комплекті з 1 ампулою розчинника (розчин лідокаїну гідрохлориду 1% – 2 мл) у картонній коробці.

*Для дозування 1 г:*

1 г порошку для розчину для ін'єкцій у скляному флаконі; 10 флаконів у картонній коробці або 1 флакон у комплекті з 1 ампулою розчинника (вода для ін'єкцій – 10 мл) у картонній коробці, або 1 флакон у комплекті з 1 ампулою розчинника (розчин лідокаїну гідрохлориду 1% – 3,5 мл) у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Зентіва Саглік Урунлері Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина / Zentiva Saglik Urunleri San. ve Tic. A.S., Turkey.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Киркларелі, Кючюккариштиран 39780 Люлебургаз, Туреччина /Kirklareli Kucukkaristiran 39780 Luleburgaz Turkey.

**Заявник.**

РОТАФАРМ ІЛАЧЛАРИ ЛТД. ШТІ., Туреччина / ROTAPHARM ILACLARI LTD. STI., Turkey.