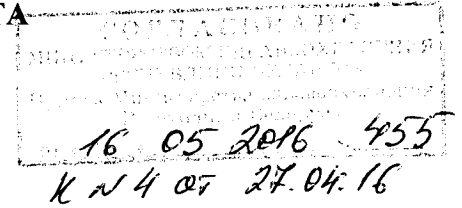


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

РОЦЕФИН®**РОСЕРНИН®****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****РОЦЕФИН®***Международное непатентованное название*

Цефтриаксон (Ceftriaxone)

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ***Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутримышечного введения содержит:*

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

Растворитель: 1% раствор лидокаина гидрохлорида 3.5 мл в ампулах.

1 мл растворителя содержит:

лидокаина гидрохлорида 10 мг (в форме лидокаина гидрохлорида моногидрата 10.66 мг), воды для инъекций до 1.0 мл.

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

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

Растворитель: вода для инъекций в ампулах 10 мл.*Один флакон с порошком для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержит:*

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Описание

Порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета.

Лидокаина гидрохлорид 1% раствор: прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Вода для инъекций: прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Роцефин® показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей, в том числе новорожденных (с момента рождения):

Бактериальный менингит;

Внегоспитальная пневмония;
 Госпитальная пневмония;
 Острый средний отит;
 Инфекции брюшной полости;
 Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
 Инфекции костей и суставов;
 Осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
 Гонорея;
 Сифилис;
 Бактериальный эндокардит.

Роцефин® может применяться:

Для лечения обострения хронической обструктивной болезни легких у взрослых;
 Для лечения диссеминированной болезни Лайма (на ранней (II) стадии и поздней (III) стадии) у взрослых и детей, в том числе новорожденных с 15 дня жизни;
 Для предоперационной профилактики хирургической инфекции;
 При ведении пациентов с нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой, предположительно вызванной бактериальной инфекцией;
 При лечении пациентов с бактериемией, которая развилась в связи или предположительно в связи с любой из вышеперечисленных инфекций.

В случаях, когда возможный диапазон этиологических факторов не соответствует спектру действия препарата Роцефин®, его следует применять совместно с другими антибактериальными препаратами (см. раздел 4.4).

Необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза зависит от тяжести инфекции, чувствительности возбудителя от локализации и типа инфекции, возраста пациента и состояния функций его печени и почек.

Дозы, указанные в таблицах, приведенных ниже, являются рекомендованными дозами для применения при этих показаниях. В особенно тяжелых случаях следует рассматривать целесообразность назначения самых высоких доз из указанных диапазонов.

Взрослые и дети старше 12 лет (масса тела > 50 кг)

Доза* цефтриаксона	Кратность применения**	Показания
1-2 г	1 раз в сутки	Не госпитальные пневмонии. Обострение хронических обструктивных болезней легких. Интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит).
2 г	1 раз в сутки	Внутрибольничные пневмонии. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции костей и суставов.

2-4 г	1 раз в день	Пациентам с нейтропенией и лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией. Бактериальный эндокардит Бактериальный менингит.
-------	--------------	--

*При установленной бактериемии рассматриваются наиболее высокие дозы из приведенного диапазона.

**При назначении препарата в дозе более чем 2 г в сутки рассматривается возможность применения препарата 2 раза в день (каждые 12 часов).

Показания для взрослых и детей старше 12 лет (>50 кг), которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит

Как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 1-2 г. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 1-2 г в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций

Однократное введение перед операцией в дозе 2 г.

Гонорея

Однократное внутримышечно введение в дозе 500 мг.

Сифилис

Рекомендованные дозы 0,5 г или 1 г один раз в день увеличивают до 2 г один раз в день при нейросифилисе, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозировке при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Диссеминированный Лайм-боррелиоз (ранняя (II) и поздняя (III) стадия)

Применять в дозе 2 г один раз в сутки в течение 14-21 дня. Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Применение у детей

Новорожденные, младенцы и дети от 15 дней до 12 лет (<50 кг)

Доза* цефтриаксона	Кратность применения**	Показания
50-80 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Интраабдоминальная инфекция. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит). Внегоспитальная пневмония. Госпитальная пневмония.
50-100 мг/кг массы тела (максимальная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Осложненные инфекции кожи и мочевыводящих путей. Инфекции костей и суставов. Пациентам с нейтропенией с лихорадкой, вызванной бактериальной инфекцией.
80-100 мг/кг массы тела (максимальная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный менингит.

100 мг/кг массы тела (максимальная доза - 4 г)	1 раз в сутки	Бактериальный эндокардит.
---	---------------	---------------------------

*При установленной бактериемии рассматриваются наиболее высокие дозы из приведенного диапазона.

**При назначении дозы более чем 2 г в сутки рассматривается возможность применения препарата 2 раза в день (каждые 12 часов).

Показания для новорожденных, младенцев и детей от 15 дней до 12 лет (<50кг), которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит

Как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, может быть эффективно внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 3 дней.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций

Однократное введение перед операцией в дозе 50-80 мг/кг массы тела.

Сифилис

Рекомендованные дозы 75-100 мг/кг массы тела один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации о дозировке при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Диссеминированный Лайм-боррелиоз (ранняя (II) и поздняя (III) стадия)

Применять в дозе 50-80 мг/кг массы тела один раз в сутки на протяжении 14-21 дня.

Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Новорожденные в возрасте 0-14 дней

Цефтриаксон противопоказан недоношенным новорожденным в возрасте до 41 недели (гестационный возраст + хронологический возраст).

Доза* цефтриаксона	Кратность применения	Показания
20-50 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит). Внегоспитальные пневмонии. Госпитальные пневмонии. Инфекции костей и суставов. Пациентам с нейтропенией и лихорадкой вызванной бактериальной инфекцией.
50 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	Бактериальный менингит. Бактериальный эндокардит.

*При установленной бактериемии рассматриваются наиболее высокие дозы из приведенного диапазона.

Не превышать максимальную суточную дозу 50 мг/кг массы тела.

Показания для новорожденных в возрасте 0-14 дней, которые требуют специального режима введения препарата:

Острый средний отит

Как правило, достаточно однократного внутримышечного введения препарата в дозе 50 мг/кг массы тела.

Предоперационная профилактика хирургических инфекций.

Однократное введение перед операцией в дозе 20-50 мг/кг массы тела.

Сифилис

Рекомендованная доза 50 мг/кг массы тела один раз в сутки, продолжительность лечения 10-14 дней. Рекомендации по дозировке при сифилисе, в том числе при нейросифилисе, основаны на ограниченных данных. Необходимо принимать во внимание национальные и местные руководства.

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии зависит от течения заболевания. Применение цефтриаксона следует продолжать в течение 48-72 часов после нормализации температуры тела пациента или подтверждения эрадикации возбудителя.

Применение у лиц пожилого возраста

При условии нормального функционирования почек и печени коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Имеющиеся данные не указывают на необходимость коррекции дозы цефтриаксона при легком или умеренном нарушении функции печени при условии нормальной функции почек. Исследования по применению препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились (см. раздел 5.2).

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Имеющиеся данные не указывают на необходимость коррекции дозы цефтриаксона у пациентов с нарушениями функции почек при условии, что функция печени не нарушена. В случаях претерминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин) доза цефтриаксона не должна превышать 2 г в сутки. У пациентов, находящихся на диализе, дополнительного введения препарата после процедуры не требуется. Цефтриаксон не выводится путем гемодиализа или перитонеального диализа. Необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата.

Применение у пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью

При применении цефтриаксона у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью необходим клинический контроль за безопасностью и эффективностью препарата.

Способ применения

Внутримышечное введение

Роцефин® может назначаться путем глубокой внутримышечной инъекции. Внутримышечное введение следует осуществлять в крупные мышцы, в одну мышцу вводить не более 1г. В качестве растворителя используется лидокаин, внутривенное введение полученного раствора противопоказано (см. раздел 4.3). Перед введением такого раствора внутримышечно следует исключить у пациента противопоказания к применению лидокаина (см. инструкцию по применению лидокаина).

Внутривенное введение

Цефтриаксон следует применять в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 мин (предпочтительный путь), внутривенно струйно медленно в течение 5 мин. Внутривенное струйное введение следует осуществлять в течение 5 мин предпочтительно в большие вены. Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у младенцев и детей до 12 лет следует вводить путем инфузии. У новорожденных продолжительность инфузии должна составлять более 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии (см. разделы 4.3 и 4.4). Цефтриаксон следует вводить внутримышечно в случаях, когда ввести препарат внутривенно нет возможности или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента. Для доз, превышающих 2 г, следует использовать внутривенный способ введения.

Цефтриаксон противопоказан новорожденным в возрасте ≤ 28 -дней при необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными растворами, содержащими кальций, в том числе внутривенными вливаниями, которые содержат кальций, например, парентеральное питание, в связи с риском возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. раздел 4.3).

Из-за риска образования осадка для восстановления цефтриаксона или для дальнейшего разведения содержимого флаконов с восстановленным препаратом нельзя использовать растворители, содержащие кальций (например, раствор Рингера или раствор Хартмана). Также возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому не следует смешивать или одновременно применять цефтриаксон и растворы, содержащие кальций (см. разделы 4.3, 4.4 и 6.2). Для предоперационной профилактики хирургических инфекций цефтриаксон следует вводить за 30-90 минут до операции.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед введением, смотрите в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цефтриаксону, любым другим цефалоспорином или вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция) к любому другому виду бета-лактамов антибактериальных препаратов (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Цефтриаксон противопоказан:

Недоношенным новорожденным с постконцептуальным возрастом до 41 недели (гестационный возраст + хронологический возраст)*

Доношенным новорожденным (до 28 дней жизни):

- с гипербилирубинемией, желтухой, гипоальбуминемией или ацидозом, поскольку при этих состояниях может быть нарушено связывание билирубина*

- если им требуется (или может потребоваться) внутривенное введение кальция или содержащих кальций растворов из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы 4.4, 4.8 и 6.2).
- * исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из его связи с сывороточным альбумином, приводя к возможному риску развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов.

Необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину перед внутримышечным введением цефтриаксона, когда в качестве растворителя используется лидокаин (см. раздел 4.4). См. информацию в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, в частности, противопоказания.

Растворы цефтриаксона, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других бета-лактамов антибактериальных препаратов, сообщалось о тяжелых реакциях гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). В случае тяжелых реакций гиперчувствительности, лечение цефтриаксоном необходимо немедленно прекратить и начать проведение соответствующих неотложных лечебных мероприятий. Перед началом лечения необходимо установить наличие в анамнезе пациента тяжелых реакций гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином или любому другому виду бета-лактамов препаратов. Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе к другим бета-лактамовым препаратам.

Сообщалось о случаях тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонса или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз), однако, частота таких явлений неизвестна (см. раздел 4.8).

Взаимодействие с кальцийсодержащими препаратами

Описаны случаи летальных реакций в результате образования цефтриаксон-кальциевых преципитатов в легких и почках у доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. Как минимум в одном из них цефтриаксон и кальций применяли в разное время и при разных венозных доступах. В доступных научных данных отсутствуют сообщения об образовании внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, которые получали лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или любыми другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *in vitro* показали, что новорожденные имеют повышенный риск образования цефтриаксон-кальциевых преципитатов по сравнению с другими возрастными группами.

Цефтриаксон не должен смешиваться или вводиться одновременно с любым кальцийсодержащим раствором для внутривенного введения пациентам любого возраста, даже через различные инфузионные системы или при различных местах инфузии. Однако пациентам старше 28 дней возможно последовательное введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов одного за другим при использовании инфузионных систем в разных местах введения или при замене инфузионных систем, или тщательном промывании систем между инфузиями физиологическим раствором, чтобы избежать образования преципитатов. В отношении пациентов, которым требуются длительные инфузии кальцийсодержащих рас-

творов для полного парентерального питания (ППП), работники здравоохранения могут рассматривать альтернативное антибактериальное лечение, которое не несет подобного риска образования преципитатов. Если необходимо использование цефтриаксона у пациентов, которым требуется длительное питание, растворы для ППП и цефтриаксон можно вводить одновременно, однако через разные инфузионные системы в разных местах. Кроме того, инфузию раствора для ППП можно остановить на время инфузии цефтриаксона и промывания инфузионных систем между растворами (см. разделы 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Роцефин® у новорожденных, младенцев и детей, установлены для доз, описанных в разделе «Способ применения и дозы» (см. раздел 4.2). Исследования показали, что цефтриаксон, как и некоторые другие цефалоспорины, может вытеснять билирубин из сывороточного альбумина.

Роцефин® противопоказан недоношенным и доношенным новорожденным, у которых имеется риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3).

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия наблюдалась у пациентов, которые получали цефалоспориновые антибактериальные препараты, в том числе Роцефин® (см. раздел 4.8). Сообщалось о случаях тяжелой гемолитической анемии, в том числе с летальным исходом, во время лечения препаратом Роцефин® как у взрослых, так и у детей.

Если у пациента развивается анемия при лечении цефтриаксоном, необходимо принять во внимание диагноз цефтриаксон-ассоциированной анемии и прекратить лечение цефтриаксоном до выяснения причины.

Длительное лечение

При продолжительном лечении следует проводить общий анализ крови через равные промежутки времени.

Колит/чрезмерный рост невосприимчивых микроорганизмов

Сообщалось о случаях антибиотик-ассоциированного колита и псевдомембранозного колита, тяжесть которых варьируется от легкой до жизнеугрожающей, при лечении почти всеми антибактериальными препаратами, в том числе цефтриаксоном. Поэтому важно принять во внимание данный диагноз у пациентов с диареей во время или после введения цефтриаксона (см. раздел 4.8). Необходимо рассмотреть прекращение терапии цефтриаксоном и применение целенаправленного лечения *Clostridium difficile*. Нельзя применять лекарственные препараты, которые тормозят перистальтику.

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

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность

В случаях острой почечной и печеночной недостаточности рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг с целью обеспечения безопасности и эффективности (см. раздел 4.2).

Влияние на серологические исследования

Возможно воздействие на результат проб Кумбса, поскольку Роцефин® может привести к ложноположительным результатам теста. Роцефин® может также привести к ложноположительным результатам теста на галактоземию (см. раздел 4.8).

Неферментные методы определения глюкозы в моче могут дать ложноположительные результаты. Определение глюкозы в моче во время терапии препаратом Роцефин® следует проводить с использованием ферментного метода (см. раздел 4.8).

Присутствие цефтриаксона может вызывать ложное снижение показателей глюкозы, полученных с помощью некоторых систем контроля содержания глюкозы в крови. См. указания в руководстве по применению каждой системы. При необходимости следует использовать альтернативные методы тестирования.

Натрий

В каждом грамме препарата Роцефин® содержится 3,6 ммоль натрия. Это необходимо принять во внимание пациентам, которые находятся на диете с контролируемым содержанием натрия.

Антибактериальный спектр

Цефтриаксон обладает ограниченным спектром антибактериального действия и его применения в качестве монотерапии некоторых видов инфекций может быть недостаточно, за исключением случаев, когда определен возбудитель (см. раздел 4.2). При полимикробных инфекциях, когда в число предполагаемых возбудителей входят микроорганизмы резистентные к цефтриаксону, следует рассматривать введение дополнительного антибиотика.

Использование лидокаина

В случаях, когда раствор лидокаина используется в качестве растворителя, раствор цефтриаксона можно использовать только для внутримышечной инъекции. Перед использованием необходимо принять во внимание противопоказания к лидокаину, предупреждения и прочую соответствующую информацию, подробно указанную в инструкции по медицинскому применению лидокаина (см. раздел 4.3). **Раствор лидокаина нельзя вводить внутривенно.**

Образование желчных камней

При наличии затемнений на эхограмме следует учитывать возможность образования цефтриаксон-кальциевых преципитатов. Затемнения, по ошибке принятые за желчные камни, были обнаружены на эхограммах желчного пузыря и чаще наблюдались при лечении цефтриаксоном в дозировке более 1 г в сутки. Особое внимание следует уделить пациентам-детям. Такие преципитаты исчезают после прекращения терапии цефтриаксоном. Цефтриаксон-кальциевые преципитаты редко дают симптоматику. В случае проявления симптомов рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение о прекращении лечения цефтриаксоном должно приниматься лечащим врачом на основании индивидуальной оценки пользы и риска (см. раздел 4.8).

Застой в желчных путях

У пациентов, получавших Роцефин®, описаны случаи панкреатита, возможно, вследствие обструкции желчных путей (см. раздел 4.8). У большинства из пациентов имелись факторы риска застоя в желчных путях и билиарного сладжа, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полное парентеральное питание. Нельзя исключить пусковую роль или сопутствующий фактор в развитии панкреатита преципитатов, образовавшихся в желчных путях под влиянием препарата Роцефин®.

Почечнокаменная болезнь

Сообщалось о случаях почечнокаменной болезни, обратимой после прекращения применения цефтриаксона (см. раздел 4.8). В случае проявления симптомов необходимо сделать

эхограмму. Решение о применении у пациентов с почечнокаменной болезнью или гиперкальциурией в анамнезе должно приниматься лечащим врачом на основании индивидуальной оценки пользы и риска.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нельзя использовать для разведения препарата Роцефин® во флаконе или для последующего разведения для внутривенного введения кальцийсодержащие растворы, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование цефтриаксон-кальциевых преципитатов может также происходить при смешении с кальцийсодержащими растворами с использованием одного венозного доступа. Цефтриаксон не должен вводиться одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Однако для всех пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение цефтриаксона и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между инфузиями совместимым раствором. Исследования *in vitro* с использованием плазмы пуповинной крови взрослых и новорожденных показали, что новорожденные имеют повышенный риск образования цефтриаксон-кальциевых преципитатов (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 и 6.2).

Совместное применение с пероральными антикоагулянтами может усилить действие антагонистов витамина К и повысить риск кровотечения. Рекомендуется постоянно контролировать параметры свертывания крови (INR) и соответствующим образом корректировать дозу антагонистов витамина К как в ходе, так и после окончания лечения цефтриаксоном (см. раздел 4.8).

Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при применении с цефалоспоринами. В таких случаях, в условиях реальной практики, необходимо обязательно проводить мониторинг уровня аминогликозидов (и почечной функции).

В исследовании *in vitro* был обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Клиническая значимость данного факта неизвестна.

Сообщений о взаимодействии цефтриаксона и пероральных кальцийсодержащих препаратов или о взаимодействии цефтриаксона для внутримышечного введения и кальцийсодержащих препаратов (внутривенных или пероральных) не было.

У пациентов, получающих цефтриаксон, проба Кумбса может дать ложноположительные результаты.

Цефтриаксон, как и другие антибиотики, может вызвать ложноположительный результат теста на галактоземию.

Подобным образом ферментные методы определения глюкозы в моче могут дать ложноположительные результаты. По этой причине определение уровня глюкозы в моче во время проведения терапии цефтриаксоном должно проводиться ферментным способом.

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

Совместное применение с пробенецидом не уменьшает выведение цефтриаксона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не

выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов препарата на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, препарат следует назначать только по строгим показаниям, при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

Исследования репродуктивности не выявили никаких неблагоприятных эффектов на мужскую или женскую фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время терапии препаратом Роцефин® следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью возникновения нежелательных реакций (например, головокружение), которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

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

Для определения частоты нежелательных реакций на фоне терапии цефтриаксоном были взяты данные клинических исследований.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Не известно ^a
Инфекции и инвазии		микозы половых органов	псевдомембранозный колит	суперинфекция ^b
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения	гранулоцитопения, анемия, коагулопатия		гемолитическая анемия ^b , агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы				анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность ^b
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль, головокружение		судороги
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				вертиго
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			бронхоспазм	
Желудочно-кишечные нарушения	диарея ^b , неоформленный стул	тошнота, рвота		панкреатит ^b , стоматит, глоссит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности печеночных ферментов			образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре ^b , керниктерус (желтуха новорожденных)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	зуд	крапивница	синдром Стивенса-Джонсона ^b , токсический эпидермальный некролиз ^b , мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			гематурия, глюкозурия	олигурия, образование преципитатов в почках (обратимое)
Общие нарушения и реакции в месте введения		флебит, боль в месте введения, повышение температуры тела	отеки, озноб	
Лабораторные и инструментальные данные		увеличение концентрации креатинина в крови		ложноположительный результат пробы Кумбса ^b , ложноположительный результат пробы на галактоземию ^b , ложноположительный результат при определении глюкозы в моче неферментными методами ^b

^a По данным пострегистрационных сообщений. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции пациентов неопределенного размера, не представляется возможным достоверно оценить их частоту, следовательно, ее можно отнести к категории «неизвестно».

^b См. раздел 4.4

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

Сообщения о диарее после применения цефтриаксона могут быть связаны с *Clostridium difficile*. Следует назначить лечение для восстановления баланса жидкости и электролитов (см. раздел 4.4).

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона

В редких случаях сообщалось о тяжелых нежелательных реакциях (в некоторых случаях – с летальным исходом) у доношенных и недоношенных новорожденных (в возрасте < 28 дней), получавших лечение цефтриаксоном и препаратами кальция внутривенно. Преципитаты кальциевых солей цефтриаксона были обнаружены в легких и почках при вскрытии. Высокий риск преципитации у новорожденных связан с низким объемом крови и более длительным периодом полувыведения цефтриаксона по сравнению со взрослыми пациентами (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов цефтриаксона в мочевыводящих путях, в основном у детей, получавших высокие дозы (например, ≥ 80 мг/кг/сутки или кумулятивные дозы свыше 10 граммов), а также имевших другие факторы риска (например, обезвоживание, постельный режим). Образование преципитатов может протекать бессимптомно или проявляться клинически и может привести к обструкции мочеточников и постренальной острой почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии цефтриаксоном (см. раздел 4.4).

Зарегистрированы случаи образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона в желчном пузыре, в основном у пациентов, получавших дозы, превышающие рекомендуемую стандартную дозу. Проспективные исследования у детей продемонстрировали переменную частоту образования преципитатов после внутривенного введения – свыше 30 % в некоторых исследованиях. Частота такого явления снижается при медленной инфузии (20 - 30 минут). Образование преципитатов обычно протекает бессимптомно, однако в некоторых случаях преципитация может сопровождаться клиническими симптомами, такими как боль, тошнота и, в редких случаях, рвота. В таких случаях рекомендовано симптоматическое лечение. Образование преципитатов, как правило, обратимо после прекращения терапии цефтриаксоном (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Очень важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения ожидаемая польза/риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в соответствии с национальными законодательными требованиями.

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота и диарея.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ [J01DD04]

Механизм действия

Цефтриаксон подавляет синтез бактериальной клеточной стенки с последующим связыванием с пенициллин-связывающими белками (ПСБ). Это приводит к прерыванию биосинтеза клеточной стенки (пептидогликана), что приводит к лизису и гибели бактериальных клеток.

Устойчивость

Устойчивость бактерий к цефтриаксону может объясняться одним или несколькими из следующих механизмов:

- гидролиз бета-лактамазами, в том числе бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазами и ферментами Amp C, который может быть вызван или стабильно дерепрессирован у некоторых видов аэробных грамотрицательных бактерий.
- сниженная аффинность пенициллин-связывающих белков к цефтриаксону.
- непроницаемость наружной мембраны у грамотрицательных микроорганизмов.
- бактериальные эффлюксные насосы.

Контрольные точки исследования чувствительности

Контрольные точки минимальной подавляющей концентрации (МПК), установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST):

Возбудитель инфекции	Испытание методом разведений (МИК, мг/л)	
	Чувствительные	Устойчивые
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Группы А, В, С и G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 ^c	> 2
Группа Viridans <i>Streptococci</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12 ^c	> 0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	> 0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12 ^c	> 0.12
Невидоспецифичные связанные	≤ 1 ^d	> 2

- Чувствительность, выведенная из чувствительности к цефокситину.
- Чувствительность, выведенная из чувствительности к пенициллину.
- Редкие изоляты с МПК цефтриаксона выше контрольных точек чувствительности являются; при выявлении требуется проведение повторного анализа, а при подтверждении – направление в справочную лабораторию.
- Контрольные точки применяются к суточной внутривенной дозе 1 г x 1 и более высокой дозе – не менее 2 г x 1.

Клиническая эффективность против специфических возбудителей инфекции

Распространенность приобретенной устойчивости для отдельных видов может меняться географически и с течением времени, поэтому желательно обладать местной информацией

об устойчивости, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к экспертам, если местная распространенность устойчивости ставит под вопрос целесообразность применения цефтриаксона, по крайней мере, при некоторых типах инфекций.

Обычно чувствительные виды
Грамположительные аэробы <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительный) [‡] Коагулазо-отрицательные стафилококки (метициллиночувствительные) [‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Группа А) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Группа В) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Группа Viridans <i>Streptococci</i>
Грамотрицательные аэробы <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia spp</i> <i>Treponema pallidum</i>
Виды, для которых приобретенная чувствительность может стать проблемой
Грамположительные аэробы <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Грамотрицательные аэробы <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Анаэробы <i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Clostridium perfringens</i>

Изначально устойчивые организмы
--

Грамположительные аэробы

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы

Clostridium difficile

Другие:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ Все метициллинрезистентные стафилококки устойчивы к цефтриаксону.

+ Показатели устойчивости >50% минимум в одном регионе.

% Штаммы, производящие БЛРС, всегда являются устойчивыми.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Внутримышечное введение

После внутримышечной инъекции значения средней максимальной концентрации цефтриаксона в плазме крови примерно в два раза ниже, чем после внутривенного введения эквивалентной дозы препарата. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения.

Площадь под кривой «концентрация в плазме – время» после внутримышечного и внутривенного введения в эквивалентной дозе одинакова.

Внутривенное введение

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

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7 – 12 л. Его концентрации, намного превышающие минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекции, обнаруживаются в тканях, в том числе в легких, сердце, желчных путях/печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой оболочке носа, в костной ткани, а также в спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и в секрете предстательной железы. При повторном введении наблюдается повышение средней максимальной концентрации (C_{max}) на 8 - 15 %; равновесное состояние в большинстве случаев достигается в течение 48 - 72 часов, в зависимости от способа введения.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через мозговые оболочки, в наибольшей степени при их воспалении. Средняя максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигает 25% от концентрации цефтриаксона в плазме крови у пациентов с бактериальным менингитом, и только 2% от концентрации в плазме крови у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками. Максимальная концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости достигается через 4-6 часов после внутривенного введения. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко (см. раздел 4.6).

Связывание с белками

Цефтриаксон обратимо связывается с альбумином. Степень связывания с белками составляет примерно 95% при концентрации цефтриаксона в плазме крови менее 100 мг/л. Доля связанного с белком цефтриаксона уменьшается с повышением его концентрации, так как связывание насыщаемое (до 85% при концентрации в плазме крови 300 мг/л).

Метаболизм

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

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона (связанного и несвязанного) составляет 10 - 22 мл/мин. Почечный клиренс - 5 - 12 мл/мин. 50 - 60 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками, преимущественно посредством клубочковой фильтрации, а 40-50% - в неизменном виде кишечником. Период полувыведения общего цефтриаксона у взрослых - около 8 часов.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

У пациентов с нарушением функции почек или печени, даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения (менее чем в два раза).

Незначительное увеличение периода полувыведения цефтриаксона при нарушении функции почек может объясняться компенсаторным повышением непочечного клиренса в результате снижения степени связывания с белками и соответствующего увеличения непочечного клиренса общего цефтриаксона.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения цефтриаксона не увеличивается ввиду компенсаторного повышения почечного клиренса. Причиной также служит увеличение свободной фракции цефтриаксона в плазме крови, что способствует парадоксальному повышению общего клиренса препарата на фоне увеличения объема распределения, параллельного увеличению общего клиренса.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

У новорожденных период полувыведения цефтриаксона увеличен. В первые 14 дней жизни концентрация свободного цефтриаксона в плазме крови может дополнительно повы-

шаться в связи с такими факторами, как пониженная клубочковая фильтрация и измененным связыванием препарата с белками. У пациентов детского возраста период полувыведения меньше, чем у новорожденных или взрослых пациентов. Значения плазменного клиренса и объема распределения общего цефтриаксона у новорожденных, грудных детей и детей повышены по сравнению с таковым у взрослых.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер, и все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы и возрастают менее чем пропорционально ее увеличению. Нелинейность объясняется насыщением связывания препарата с белками плазмы крови и поэтому наблюдается для концентрации общего цефтриаксона в плазме, а не для свободного (несвязанного) цефтриаксона.

Взаимоотношение фармакокинетики и фармакодинамики

Как и для других бета-лактамов антибиотиков, фармакокинетический-фармакодинамический индекс, который демонстрирует наилучшее соотношение с эффективностью *in vivo*, - это процент интервала дозирования, при котором несвязанная концентрация остается выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтриаксона для отдельных целевых видов (т.е. %T > МПК).

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показали, что высокие дозы кальциевой соли цефтриаксона приводили к образованию конкрементов и преципитатов в желчном пузыре у собак и обезьян. Это явление оказалось обратимым. Исследования на животных не выявили никаких доказательств репродуктивной токсичности или генотоксичности. Исследования канцерогенности цефтриаксона не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Не применимо.

6.2. Несовместимость

Согласно литературным данным цефтриаксон не совместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами и лабеталолом.

Растворы, содержащие цефтриаксон, не следует смешивать с другими лекарственными средствами или добавлять к другим лекарственным средствам, кроме указанных в разделе 6.6. В частности, кальцийсодержащие разбавители (например, раствор Рингера, раствор Хартмана) не следует использовать для восстановления цефтриаксона или для дальнейшего разведения восстановленного препарата для внутривенного введения ввиду риска образования преципитатов. Цефтриаксон не следует смешивать или применять одновременно с кальцийсодержащими растворами, в том числе с растворами для полного парентерального питания (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

6.3. Срок годности

3 года.

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор сохраняет активность в течение 6 часов при комнатной температуре или в течение 24 часов при температуре 2-8°C.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1 г

Комплект:

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

По 3.5 мл раствора лидокаина гидрохлорида 1% в ампулы, изготовленные, в соответствии с ISO 9187, из стекла гидролитического класса 1 ЕФ, герметично запаянные. 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 гидрохлорида 1% и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г

Комплект:

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

По 10 мл воды для инъекций в ампулы, изготовленные, в соответствии с ISO 9187, из стекла гидролитического класса 1 ЕФ, герметично запаянные. 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 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.

По 143 флакона вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Приготовление растворов для инъекций и инфузий

Рекомендуется применять растворы сразу после приготовления. Приготовленные растворы сохраняют активность в течение минимум 6 часов при температуре не выше 25°C или в течение 24 часов при температуре 2-8°C. Растворы хранят в защищенном от света месте.

Препарат Роцефин® не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами, кроме 1% раствора лидокаина гидрохлорида (только для внутримышечных инъекций).

Для внутримышечной инъекции: 1 г препарата Роцефин® растворяют в 3,5 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида. Раствор вводят путем глубокой внутримышечной инъекции. Рекомендуется вводить не более 1 г препарата в одно и то же место.

Растворы, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

Для внутривенной инъекции: 1 г препарата Роцефин растворяют в 10 мл воды для инъекций. Инъекцию вводят в течение 5 минут непосредственно в вену или через катетер для внутривенной инфузии.

Для внутривенной инфузии: 2 г препарата Роцефин® растворяют в 40 мл одного из следующих инфузионных растворов, не содержащих кальция: 5% или 10% раствор декстрозы для инъекций, раствор натрия хлорида для инъекций, раствор натрия хлорида и декстрозы для инъекций (0,45% натрия хлорида и 2,5% декстрозы), 6% раствор декстрана в 5% растворе декстрозы для инъекций, 6-10% раствор гидроксиэтилового крахмала для инфузий. Инфузию следует вводить как минимум в течение 30 минут.

Концентрация для внутривенной инъекции: 100 мг/мл

Концентрация для внутривенной инфузии: 50 мг/мл

(Дополнительную информацию см. в разделе 4.2.)

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель порошка для приготовления раствора для инъекций:

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель растворителей:

Сенекси САС, Франция

Cenexi SAS, 53, Rue Marcel & Jacques Gaucher 52, 94120 Fontenay Sous-Bois, France.

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларуси претензии потребителей направлять по адресу:

220073, Беларусь, г. Минск, 1-й Загородный переулок, дом 20, 9-й этаж, помещение 24.

тел.: 375 (017) 256 23 29 (08, 78) , факс: 375 (017) 256 23 06

e-mail: belarus.safety@roche.com

