

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № ..... 20050574/75
Разрешение №
BG/MA/MP - 65-469-7017-05-2024
Одобрение № .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕДАКСОН 1 g прах за инжекционен разтвор  
MEDAXONE 1g powder for solution for injection

МЕДАКСОН 2 g прах за инжекционен разтвор  
MEDAXONE 2 g powder for solution for injection

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон МЕДАКСОН 1 g съдържа като активно вещество 1 g цефтриаксон (ceftriaxone), като цефтриаксон натрий.

Всеки флакон МЕДАКСОН 2 g съдържа като активно вещество 2 g цефтриаксон (ceftriaxone), като цефтриаксон натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стерилен прах за инжекционен разтвор.

Почти бял до жълтеникав, слабо хигроскопичен кристален прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

МЕДАКСОН е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца, включително доносени новородени (от момента на раждането):

Бактериален менингит

Пневмония, придобита в обществото

Нозокомиална пневмония

Остър среден отит

Интраабдоминални инфекции

Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)

Инфекции на костите и ставите

Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани.

Гонорея

Сифилис

Бактериален ендокардит

МЕДАКСОН може да се използва:

За лечение на обостряния на хронична обструктивна белодробна болест при възрастни.

За лечение на дисеминирана лаймска борелиоза (ранна (стадий II) и късна (стадий III)) при възрастни и деца, включително новородени на възраст от 15 дни нагоре.

За предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място.

При лечението на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

При лечението на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе, или се подозира, че е свързана с някоя от тях.





МЕДАКСОН трябва да се прилага едновременно с други антибактериални средства винаги, когато възможният спектър на бактериалните причинители не попада в неговия спектър (вж. точка 4.4).

Трябва да се имат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериални средства.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозата зависи от тежестта, чувствителността, мястото и вида на инфекцията, както и от възрастта и чернодробната и бъбречна функция на пациента.

Дозите, препоръчани в таблиците по-долу са обичайните препоръчителни дози при тези показания. При особено тежки случаи трябва да се обмисли прилагане на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

*Възрастни и деца на възраст над 12 години ( $\geq 50$  кг):*

Дозировка на цефтриаксон*	Честота на прилагане**	Показания
1 – 2 g	Веднъж дневно	Пневмония, придобита в обществото
		Обостряния на хронична обструктивна белодробна болест
		Интраабдоминални инфекции
		Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
2 g	Веднъж дневно	Нозокомиална пневмония
		Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
		Инфекции на костите и ставите
2 – 4 g	Веднъж дневно	Лечение на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция
		Бактериален ендокардит
		Бактериален менингит

\*При документирана бактериемия трябва да се обмисли прилагане на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

\*\*Може да се обмисли приложение два пъти дневно (през 12 часа), когато се прилагат дози по-високи от 2 g дневно.

Показания за възрастни и деца на възраст над 12 години ( $\geq 50$  кг), при които има нужда от специални схеми на прилагане:

##### Остър среден отит

Може да се приложи единична доза МЕДАКСОН 1-2 g интрамускулно. Ограничени данни показват, че в случаи, когато пациентът е с тежко заболяване или предходното лечение не е било успешно, МЕДАКСОН може да е ефективен при прилагане на доза 1-2 g дневно интрамускулно в продължение на 3 дни.

Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място  
2 g като единична доза интрамускулно.

##### Гонорея

500 mg като единична доза интрамускулно.

##### Сифилис





Принципно препоръчителните дози са 500 mg – 1 g веднъж дневно с повишаване до 2 g веднъж дневно при невросифилис за 10-14 дни. Препоръките за дозата при сифилис, включително невросифилис се базират на ограничени данни. Трябва да се имат предвид националните или местни указания.

Дисеминирана лаймска борелиоза (ранна (стадий II) и късна (стадий III))

2 g веднъж дневно за 14-21 дни. Препоръчителната продължителност на лечение е различна и трябва да се имат предвид националните или местни указания.

Педиатрична популация

Новородени, кърмачета и деца на възраст от 15 дни до 12 години (< 50 kg)

За деца с телесно тегло 50 kg или повече трябва да се дава обичайната доза за възрастни.

Дозировка на цефтриаксон*	Честота на прилагане**	Показания
50-80 mg/ kg	Веднъж дневно	Интраабдоминални инфекции
		Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
		Пневмония, придобита в обществото
		Нозокомиална пневмония
50-100 mg/ kg (макс. 4 g)	Веднъж дневно	Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
		Инфекции на костите и ставите
		Лечение на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция
80-100 mg/ kg (макс. 4 g)	Веднъж дневно	Бактериален менингит
100 mg/ kg (макс. 4 g)	Веднъж дневно	Бактериален ендокардит

\*При документирана бактериемия трябва да се обмисли прилагане на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

\*\*Може да се обмисли приложение два пъти дневно (през 12 часа), когато се прилагат дози по-високи от 2 g дневно.

Показания за новородени, кърмачета и деца на възраст от 15 дни до 12 години (< 50 kg), които имат нужда от специални схеми на прилагане:

**Остър среден отит**

За начално лечение на остър среден отит може да се приложи единична доза МЕДАКСОН от 50 mg/kg интрамускулно. Ограничени данни показват, че в случаи, когато детето е с тежко заболяване или първоначалното лечение не е било успешно, МЕДАКСОН може да е ефективен при прилагане на интрамускулна доза от 50 mg/ kg дневно в продължение на 3 дни.

Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място  
50-80 mg/ kg като единична предоперативна доза.

**Сифилис**

Принципно препоръчителните дози са 75-100 mg/ kg (макс. 4 g) веднъж дневно за 10-14 дни. Препоръките за дозата при сифилис, включително невросифилис се базират на много ограничени данни. Трябва да се имат предвид националните или местни указания.

Дисеминирана лаймска борелиоза (ранна (стадий II) и късна (стадий III))

50-80 mg/ kg веднъж дневно за 14-21 дни. Препоръчителната продължителност на лечение е различна и трябва да се имат предвид националните или местни указания.





Новородени 0 – 14 дни

МЕДАКСОН е противопоказан при недоносени новородени до постменструална възраст 41 седмици (гестационна възраст + календарна възраст).

Дозировка на цефтриаксон*	Честота на прилагане	Показания
20-50 mg/ kg	Веднъж дневно	Интраабдоминални инфекции
		Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
		Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
		Пневмония, придобита в обществото
		Нозокомиална пневмония
		Инфекции на костите и ставите
50 mg/ kg	Веднъж дневно	Лечение на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция
		Бактериален менингит
		Бактериален ендокардит

\*При документирана бактериемия трябва да се обмисли прилагане на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

Не трябва да се надхвърля максималната дневна доза от 50 mg/ kg.

Показания за новородени на възраст 0 – 14 дни, които имат нужда от специални схеми на прилагане:

**Остър среден отит**

За начално лечение на остър среден отит може да се приложи единична доза МЕДАКСОН от 50 mg/kg интрамускулно.

**Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място**  
20-50 mg/ kg като единична предоперативна доза.

**Сифилис**

Принципно препоръчителната доза е 50 mg/ kg веднъж дневно за 10-14 дни. Препоръките за дозата при сифилис, включително невросифилис се базират на много ограничени данни. Трябва да се имат предвид националните или местни указания.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението е различна според хода на заболяването. Както при всяко антибиотично лечение по принцип, приложението на цефтриаксон трябва да продължи 48 – 72 часа след като пациентът стане афебрилен или е постигната ерадикация на бактериите.

Хора в старческа възраст:

Препоръчителните дозировки за възрастни не се нуждаят от модификация при хора в старческа възраст, при условие че бъбречната и чернодробната функция са задоволителни.

Пациенти с чернодробно увреждане:

Наличните данни не показват необходимост от корекция на дозата при леко или умерено нарушение на чернодробната функция, при условие че бъбречната функция не е нарушена. Няма данни от проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане. .

Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с нарушена бъбречна функция няма нужда от редуциране на дозата на цефтриаксон, при условие че чернодробната функция не е нарушена. Само в случаи на





претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min) дозировката на цефтриаксон не трябва да надвишава 2 g дневно.

При пациенти на диализа не се налага допълнително прилагане на доза след диализата.

Цефтриаксон не се елиминира чрез перитонеална или хемодиализа. Препоръчително е стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност.

Пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане:

При пациенти с тежка бъбречна и чернодробна дисфункция е препоръчително стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

МЕДАКСОН може да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение най-малко на 30 минути (предпочитан път на приложение), чрез бавна интравенозна инжекция в продължение на 5 минути или чрез дълбоко интрамускулно инжектиране. Интермитентна интравенозна инжекция трябва да се прилага в продължение на 5 минути за препоръчване в по-големи вени. Интравенозни дози от 50 mg/ kg или по-големи при кърмачета и деца до 12-годишна възраст трябва да се прилагат чрез инфузия. При новородени интравенозните дози трябва да се прилагат в продължение на 60 минути за намаляване на потенциалния риск от билирубинова енцефалопатия (вж. точки 4.3 и 4.4). Интрамускулните инжекции трябва да се поставят в масата на относително голям мускул, като на едно място трябва да се инжектира не повече от 1 g. Интрамускулното приложение трябва да се има предвид, когато приложението по интравенозен път не е възможно или е по-неподходящо за пациента. При дози над 2 g е необходимо интравенозно приложение.

Ако като разтворител се използва лидокаин, полученият разтвор никога не трябва да се прилага интравенозно (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе предвид информацията в кратката характеристика на лидокаин.

Цефтриаксон е противопоказан при новородени ( $\leq 28$  дни), ако имат нужда (или се очаква да имат нужда) от лечение с интравенозни разтвори, съдържащи калций, включително непрекъснати инфузии на разтвори, съдържащи калций, например парентерално хранене, поради риска от преципитация на цефтриаксон калций (вж. точка 4.3).

Разредители, съдържащи калций (напр. разтвор на Рингер или разтвор на Хартман), не трябва да се използват за разтваряне на флаконите с цефтриаксон или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение, защото може да се образува преципитат. Преципитация на цефтриаксон калций може да се получи, когато цефтриаксон се смеси с разтвори, съдържащи калций, в една и съща линия за интравенозна инфузия. По тази причина цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций, не трябва да се смесват или да се прилагат едновременно (виж точка 4.3, 4.4 и 6.2).

За предоперативна профилактика на инфекции, възникнали на оперативното място, цефтриаксон трябва да се прилага 30-90 минути преди оперативната интервенция.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към цефтриаксон, към друг цефалоспорин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Анамнеза за тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към някой друг тип бета-лактамни антибактериални средства (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

Цефтриаксон е противопоказан при:

Недоносени новородени до постменструална възраст 41 седмици (гестационна възраст + календарна възраст);





Доносени новородени (до 28-дневна възраст):

- с хипербилирубинемия, жълтеница или с хипоалбуминемия или ацидоза, тъй като това са състояния, при които е вероятно свързването на билирубина да е нарушено.
- ако имат нужда (или се очаква да имат нужда) от интравенозно лечение с калций или инфузии, съдържащи калций, поради риска от преципитация на цефтриаксон калциева сол (виж точки 4.4, 4.8 и 6.2).

\*In vitro проучвания са показали, че цефтриаксон може да измести билирубина от местата му на свързване със серумния албумин, водейки до възможен риск от билирубинова енцефалопатия при тези пациенти.

Преди интрамускулно инжектиране на цефтриаксон трябва да се изключат противопоказания за лидокаин, когато като разтворител се използва разтвор на лидокаин (вж. точка 4.4). Вижте информацията в кратката характеристика на лидокаин, особено противопоказанията. Разтворите на цефтриаксон, съдържащи лидокаин, не трябва никога да се прилагат интравенозно.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибиотици, има съобщения за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Реакциите на свръхчувствителност могат да прогресират до синдрома на Kounis, сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). В случай на тежки реакции на свръхчувствителност лечението с цефтриаксон трябва да се прекрати незабавно и да се приложат адекватни спешни мерки. Преди започването на лечение трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефтриаксон, към други цефалоспорини или към което и да е друго бета-лактамно средство. Ако цефтриаксон се прилага на пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към други бета-лактамни средства, това трябва да става с повишено внимание.

Тежки кожни нежелани реакции (Синдром на Стивънс-Джонсън или Синдром на Лайъл/токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми DRESS)), които може да бъдат животозастрашаващи или с летален изход се съобщават във връзка с лечение с цефтриаксон; честотата на тези събития обаче не е известна (вж. точка 4.8).

##### Реакция на Jarisch-Herxheimer (JHR)

Някои пациенти със спирохетни инфекции може да получат реакция на Jarisch-Herxheimer (JHR) малко след започване на лечението с цефтриаксон. Обикновено JHR е самоограничаващо се заболяване, което също така може да се овладее със симптоматично лечение. Антибиотичното лечение не трябва да се преустановява при възникване на такава реакция.

##### Взаимодействие с продукти, съдържащи калций

Описани са случаи на фатални реакции с преципитати на цефтриаксон калций в белите дробове и бъбреците при недоносени и доносени новородени на възраст под 1 месец. Най-малко в един от тези случаи цефтриаксон и калций са прилагани в различен момент и през различни интравенозни линии. В наличните научни данни няма съобщения за потвърдена интраваскуларна преципитация при пациенти, извън възрастовата група на новородените, лекувани с цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций. In vitro проучванията показват, че при новородените има повишен риск от преципитация на цефтриаксон калций в сравнение с другите възрастови групи.





При пациенти на всяка възраст цефтриаксон не трябва да се смесва или прилага едновременно с интравенозни разтвори, съдържащи калций, дори през различни инфузионни линии или на различни места на инфузия. Въпреки това, при пациенти на възраст над 28 дни цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций, може да се прилагат последователно един след друг, ако се използват инфузионни линии на различни места или ако инфузионните линии се подменят или се промиват добре между отделните инфузии с физиологичен солеви разтвор, за да се избегне преципитация. При пациенти, които се нуждаят от непрекъсната инфузия на разтвори за тотално парентерално хранене, съдържащи калций, медицинските специалисти могат да обмислят употребата на други антибактериални средства, при които няма подобен риск от преципитация. Ако използването на цефтриаксон се счита за необходимо при пациенти, нуждаещи се от непрекъсната инфузия, разтворите за тотално парентерално хранене и цефтриаксон могат да се прилагат едновременно, но през различни инфузионни линии на различни места. Като друг вариант инфузията на разтвора за тотално парентерално хранене може да се спре за периода на инфузия на цефтриаксон, и инфузионните линии да се промият между разтворите (виж точки 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на МЕДАКСОН при новородени, кърмачета и деца са установени за дозировките, описани в „Дозировка и начин на приложение“ (вж. точка 4.2). Проучвания са показали, че цефтриаксон, подобно на някои други цефалоспорини, може да измести билирубина от серумния албумин.

Приложението на МЕДАКСОН е противопоказано при недоносени и доносени новородени с риск от развитие на билирубинова енцефалопатия (вж. точка 4.3).

#### Имуномедирана хемолитична анемия

Имуномедирана хемолитична анемия е наблюдавана при пациенти, получаващи антибактериални средства от класа на цефалоспорините, включително цефтриаксон (вж. точка 4.8). Тежки случаи на хемолитична анемия, включително фатални, са съобщавани по време на лечение с цефтриаксон при възрастни и деца.

Ако даден пациент развие анемия, докато е на лечение с цефтриаксон, трябва да се има предвид диагноза анемия, свързана с цефалоспорин, и приложението на цефтриаксон трябва да се прекрати до определяне на етиологията.

#### Дългосрочно лечение

По време на лечение с голяма продължителност трябва на редовни интервали да се изследва пълна кръвна картина.

#### Колит/ свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми

При почти всички антибактериални средства, включително цефтриаксон, се съобщава за колит и псевдомембранозен колит, свързан с антибактериалното средство, които могат да са с различна тежест, от леки до животозастрашаващи. По тази причина е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които имат диария по време на приложението на цефтриаксон или след това (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с цефтриаксон или приложение на специфична терапия за *Clostridium difficile*. Не трябва да се дават лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.

Могат да възникнат суперинфекции с нечувствителни микроорганизми, както при другите антибактериални средства.

#### Тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност

При тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност е препоръчително стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.2).

#### Енцефалопатия





При употребата на цефтриаксон се съобщава за енцефалопатия (вж. точка 4.8), особено при пациенти в старческа възраст с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2) или с нарушения на централната нервна система. При съмнение за енцефалопатия, свързана с цефтриаксон (напр. понижено ниво на съзнание, променен психичен статус, миоклонус, конвулсии), трябва да се обмисли прекратяване на приема на цефтриаксон.

#### Взаимодействие със серологични изследвания

Може да се получи взаимодействие с тестове на Кумбс, тъй като МЕДАКСОН може да доведе до фалшиво положителни резултати от тестовете. МЕДАКСОН може да доведе и до фалшиво положителни резултати от тестовете за галактоземия (вж. точка 4.8).

Неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати. Определянето на глюкоза в урината по време на лечение с МЕДАКСОН трябва да се извършва с ензимни методи (вж. точка 4.8).

#### Натрий

Всеки грам МЕДАКСОН съдържа приблизително 3,6 mmol натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролирано количество натрий.

#### Антибактерален спектър

Цефтриаксон има ограничен спектър на антибактериално действие и може да не е подходящ като единствено средство за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът е вече потвърден (вж. точка 4.2). При полимикробни инфекции, при които подозираните патогени включват организми, резистентни на цефтриаксон, трябва да се обмисли приложение на допълнителен антибиотик.

#### Употреба на лидокаин

В случай че като разтворител се използва разтвор на лидокаин, разтворите на цефтриаксон трябва да се използват само за интрамускулно инжектиране. Преди употреба трябва да се преценят противопоказанията за лидокаин, предупрежденията и друга приложима информация, посочена в кратката характеристика на лидокаин (вж. точка 4.3). Разтворът на лидокаин никога не трябва да се прилага интравенозно.

#### Холелитиаза

Когато при ултразвуково изследване се наблюдават сенки, трябва да се имат предвид възможни преципитати от цефтриаксон-калций. Сенки, погрешно приети за жлъчни камъни, са откривани при ултразвуково изследване на жлъчния мехур и са наблюдавани по-често при дози цефтриаксон 1 g или повече дневно. С особено внимание трябва да се подхожда при педиатричната популация. Такива преципитати изчезват след прекратяване на терапията с цефтриаксон. Рядко преципитатите от цефтриаксон-калций са свързани със симптоми. В симптоматични случаи се препоръчва нехирургично лечение и лекарят трябва да обмисли прекратяване на лечението с цефтриаксон въз основа на оценка на конкретно съотношение полза/ риск (вж. точка 4.8).

#### Холестаза

При пациенти, лекувани с цефтриаксон са съобщавани случаи на панкреатит с възможна клетъчна обструкция като етиологична причина (вж. точка 4.8). При повечето пациенти са налице рискови фактори за холестаза и утаяване, напр. предшестващо лечение, тежко заболяване и тотално парентерално хранене. Не може да се изключи отключващ или кофактор на свързаната с цефтриаксон жлъчна преципитация.

#### Нефролитиаза

Има съобщения за случаи на нефролитиаза, която е обратима при прекратяване на цефтриаксон (вж. точка 4.8). В симптоматични случаи трябва да се извърши ултразвуково изследване. Употребата при пациенти с анамнеза за нефролитиаза или с хиперкалциурия





трябва да се обмисли от лекаря въз основа на оценка на конкретното съотношение полза/риск.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Разредители, съдържащи калций, например разтвори на Рингер или на Хартман, не трябва да се използват за разтваряне на флаконите МЕДАКСОН или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение, защото може да се образува преципитат. Преципитация на цефтриаксон-калций може да се получи и когато цефтриаксон се смеси с разтвори, съдържащи калций в една и съща линия за интравенозна инфузия. Цефтриаксон не трябва да се прилага едновременно с интравенозни разтвори, съдържащи калций, включително инфузии, съдържащи калций, например за парентерално хранене през Y-образен път. Въпреки това, при пациенти, които не са новородени, цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций, могат да се прилагат последователно един след друг, ак инфузионните линии се промиват добре между инфузиите със съвместима течност. *In vitro* проучвания с използване на плазма на възрастни и новородени от кръв от пъпната връв показват, че при новородените има повишен риск от преципитация цефтриаксон-калций (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 и 6.2).

Едновременната употреба с антикоагуланти за перорално приложение може да увеличи ефекта на антивитами К и риска от кървене. Препоръчва се често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), като дозировката на лекарството с ефект на антивитами К се коригира съответно както по време, така и след лечение с цефтриаксон (вж. точка 4.8).

Има противоречиви данни за потенциално повишение на бъбречната токсичност на аминогликозидите, когато се използват с цефалоспорици. В подобни случаи трябва стриктно да се спазва препоръчителното мониториране на нивата на аминогликозидите (и бъбречната функция) в клиничната практика.

В едно *in vitro* проучване са наблюдавани антагонистични ефекти при комбинация на цефтриаксон и хлорамфеникол. Клиничното значение на тази находка не е известно.

Няма съобщения за взаимодействие между цефтриаксон и перорални продукти, съдържащи калций, или взаимодействие между интрамускулен цефтриаксон и продукти, съдържащи калций (интравенозни или перорални).

При пациенти, лекувани с цефтриаксон, тестът на Coombs може да покаже фалшиво положителни резултати.

Цефтриаксон, подобно на други антибиотици, може да доведе до фалшиво положителни резултати от тестове за галактоземия.

Подобно на това, неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати. По тази причина определянето на нивото на глюкоза в урината по време на лечение с цефтриаксон трябва да се извършва с ензимни методи.

Не е наблюдавано влошаване на бъбречната функция след едновременно прилагане на високи дози цефтриаксон и мощни диуретици (напр. фуросемид).

Едновременното приложение на пробенецид не редуцира елиминирането на цефтриаксон.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**





#### Бременност:

Цефтриаксон преминава през палцентарната бариера. Има ограничени данни от употребата на цефтриаксон при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ембрионалното/ феталното, перинаталното и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Цефтриаксон трябва да се прилага по време на бременност и по-специално в първия триместър на бременността, само ако ползата превишава риска.

#### Кърмене:

Цефтриаксон се екскретира в кърмата в ниски концентрации, но при терапевтични дози на цефтриаксон не се очакват ефекти при кърмени новородени/ кърмачета. Въпреки това не може да се изключи риск от диария и гъбична инфекция на лигавиците. Възможността за сензибилизация трябва да се има предвид. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ да не се приложи терапията с цефтриаксон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Репродуктивните проучвания не са показали данни за нежелани реакции върху фертилитета при мъжки или женски животни.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

По време на лечение с цефтриаксон могат да възникнат нежелани реакции (напр. замаяност), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да са внимателни при шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Най-често съобщаваните нежелани реакции за цефтриаксон са еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения, диария, обрив и повишение на чернодробните ензими.

Данните за определяне на честотата на нежеланите реакции на цефтриаксон са получени от клинични проучвания.

За класификация на честотата е използвана следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100 - <1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$ )

С неизвестна честотата (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота <sup>a</sup>
Инфекции и инфестации		Генитална гъбична инфекция	Псевдомембранозен колит <sup>b</sup>	Суперинфекция <sup>b</sup>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия Левкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Коагулопатия		Хемолитична анемия <sup>b</sup> Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок Анафилактична реакция





				Анафилактична реакция Свръхчувствителност <sup>6</sup> Реакция на Jarisch-Herxheimer (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност	Енцефалопатия	Гърч
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж
Сърдечни нарушения				синдром на Kounis
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм	
Стомашно-чревни нарушения	Диария <sup>6</sup> Кашави изпражнения	Гадене Повръщане		Панкреатит <sup>6</sup> Стоматит Глосит
Хепатобилиарни и нарушения	Повишени чернодробни ензими			Преципитация жлъчния мехур <sup>6</sup> Керниктер Хепатит <sup>c</sup> Холестатичен хепатит <sup>b, c</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Пруритус	Уртикария	Синдром на Стивънс-Джонсън <sup>6</sup> Токсична епидермална некролиза <sup>6</sup> Еритема мултиформе Остра генерализирана екзантемна пустулоза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия Глюкозурия	Олигурия Бъбречна преципитация (обратима)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Флебит Болка на мястото на инжектиране Пирексия	Оток Втрисане	
Изследвания		Повишен креатинин в кръвта		Фалшиво положителен тест на Кумбс Фалшиво положителен тест за галактоземия Фалшиво





				положителни неензимни методи за определяне на глюкоза <sup>6</sup>
--	--	--	--	---

<sup>a</sup> Въз основа на постмаркетингови съобщения. Тъй като тези реакции се съобщават доброволно от популация с несигурен размер, не е възможно надеждно да се оцени тяхната честота, която по тази причина се категоризира като неизвестна.

<sup>6</sup> Вижте точка 4.4.

<sup>c</sup> Обикновено обратим при прекратяване на цефтриаксон.

#### Инфекции и инфестации

Съобщенията за диария след употреба на цефтриаксон могат да са свързани с *Clostridium difficile*. Трябва да се прилага подходящо лечение с течности и електролити (вж. точка 4.4).

#### Преципитация на цефтриаксон калций

Редки, тежки и, в някои случаи, фатални нежелани реакции са съобщавани при недоносени и доносени новородени (на възраст < 28 дни), които са лекувани с интравенозен цефтриаксон и калций. Преципитати на цетриаксон-калциева сол са наблюдавани в белите дробове и бъбреците постмортем. Високият риск от преципитация при новородени се дължи на малкия им кръвен обем и на по-дългия полуживот на цефтриаксон в сравнение с този при възрастни (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2).

Има съобщения за случаи на преципитация в бъбреците, главно при деца над 3-годишна възраст, които са лекувани или с високи дневни дози (напр.  $\geq 80 \text{ mg/ kg/ ден}$ ), или с общи дози, превишаващи 10 грама, и при които е имало други рискови фактори (напр. ограничение на течностите или постелен режим). Рискът от образуване на преципитати е повишен при имобилизирани или дехидратирани пациенти. Това събитие може да е симптоматично или асимптоматично, може да доведе до бъбречна недостатъчност и анурия и е обратимо при прекратяване на цефтриаксон (вж. точка 4.4).

Наблюдавана е преципитация на цефтриаксон калциева сол в жлъчния мехур, главно при пациенти, лекувани с дози, които са по-високи от препоръчителната стандартна доза. При деца проспективни проучвания са показали вариабилна честота на преципитация при интравенозно приложение – над 30% в някои проучвания. Честотата изглежда по-ниска при бавна инфузия (20 – 30 минути). Този ефект обикновено е асимптоматичен, но в редки случаи преципитатите са били придружени от клинични симптоми като болка, гадене и повръщане. В тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Преципитацията обикновено е обратима при прекратяване на цефтриаксон (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**





При предозиране могат да възникнат симптоми като гадене, повръщане и диария. Концентрациите на цефтриаксон не могат да се понижат чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Няма специфичен антидот. Лечението при предозиране трябва да е симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, трета генерация цефалоспорици; АТС код: J01DD04

#### Механизъм на действие

Цефтриаксон инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена след прикрепване към пеницилин-свързващите протеини (PBP). Това причинява прекъсване на биосинтеза на клетъчната стена (пептидогликан), което води до лизиране и смърт на бактериалната клетка.

#### Резистентност

Бактериалната резистентност към цефтриаксон може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- хидролиза от бета-лактамази, включително бета-лактамази с разширен спектър (ESBL), карбапенемази и Amp C ензими, които могат да се индуцират или да се депресират стабилно при определени аеробни Грам-отрицателни бактериални видове
- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини за цефтриаксон
- непроникливост на външната мембрана при Грам-отрицателните микроорганизми
- бактериали ефлуксни помпи

#### Прагови стойности при тестване за чувствителност

Праговите стойности за минимална инхибиторна концентрация (MIC), установени от Европейската комисия за тестване на антимикробна чувствителност (EUCAST), са следните:

Патоген	Тест с разреждане (MIC, mg/l)	
	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Staphylococcus</i> spp.	a	a
<i>Staphylococcus</i> spp. (Групи А, В, С и G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.5^a$	$> 2$
<i>Streptococcus</i> от група Viridans	$\leq 0.5$	$> 0.5$
<i>Haemophilus influenza</i>	$\leq 0.12^b$	$> 0.12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0.12$	$> 0.12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0.12^{c,d}$	$> 0.12$
Несвързан с вид	$\leq 1$	$> 2$

а. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към цефокситин.

б. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към пеницилин.

в. Изолатите с MIC на цефтриаксон над праговата стойност за чувствителност са редки, и ако се открият, трябва да бъдат тествани повторно, и ако бъдат потвърдени, трябва да се изпратят на референтна лаборатория.

г. Праговите стойности се отнасят за дневна интравенозна доза от 1 g x 1 и висока доза от най-малко 2 g x 1.





### Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Честотата на придобита резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и е желателно наличие на локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната честота на резистентност е такава, че полезността на цефтриаксон при поне някои видове инфекции е под въпрос.

<b>Обикновено чувствителни видове</b>
<u>Грам-положителни аероби</u>  <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни) £ Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни) £ <i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група Б) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> от група Viridans  <u>Грам-отрицателни аероби</u>  <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Treponema pallidum</i>
<b>Видове, за които може да има проблем с придобита резистентност</b>
<u>Грам-положителни аероби</u>  <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i> +  <u>Грам-отрицателни аероби</u>  <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>  <u>Анаероби</u>  <i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Clostridium perfringens</i>
<b>Микроорганизми с присъща резистентност</b>
<u>Грам-положителни аероби</u>





*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

Грам-отрицателни аероби

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Анаероби

*Clostridium difficile*

Други:

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Legionella* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към цефтриаксон.  
+ Честота на резистентност > 50% в най-малко един регион.  
% ESBL-продуциращите щамове са винаги резистентни.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След интравенозно болус приложение на цефтриаксон 500 mg и 1 g, средните пикови плазмени нива на цефтриаксон са съответно приблизително 120 и 200 mg/ l. след интравенозна инфузия на цефтриаксон 500 mg, 1 g и 2 g, плазмените нива на цефтриаксон са съответно приблизително 80, 150 и 250 mg/ l. след интрамускулно инжектиране средните пикови плазмени нива на цефтриаксон са приблизително наполовина на наблюдаваните след интравенозно приложение на еквивалентна доза. Максималната плазмена концентрация след единична доза от 1 g интрамускулно е около 81 mg/ l и се достига 2 – 3 часа след приложение.

Пощта под кривата плазмена концентрация – време след интрамускулно приложение е еквивалентна на тази след интравенозно приложение на еквивалентна доза.

### Разпределение

Обемът на разпределение на цефтриаксон е 7 – 12 l. Концентрации много над минималните инхибиторни концентрации на повечето приложими патогени могат да се открият в тъканите, включително белите дробове, сърцето, жлъчните пътища/ черния дроб, сливиците, средното ухо и носната лигавица, костите и в цереброспиналната, плевралната, простатната и синовиалната течност. При многократно приложение се наблюдава 8 – 15% повишение на средната пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>); стационарно състояние се достига в повечето случаи в рамките на 48 – 72 часа в зависимост от пътя на прилагане.

### Проникване в конкретни тъкани

Цефтриаксон прониква в менингите. Проникването е най-голямо, когато менингите са възпалени. Средни пикови концентрации на цефтриаксон в ликвора при пациенти с бактериален менингит се съобщават със стойности до 25% от плазмените нива в сравнение с 2% от плазмените нива при пациенти с невъзпалени менинги. Пикови концентрации на цефтриаксон в цереброспиналната течност се достигат приблизително 4 – 6 часа след





интравенозно инжектиране. Цефтриаксон преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата в ниски концентрации (вж. точка 4.6).

#### Свързване с протеини

Цефтриаксон се свързва обратимо с албумина. Свързването с плазмените протеини е около 95% при концентрации в плазмата под 100 mg/l. Свързването е насищаемо и свързаната част намалява с повишаване на концентрацията (до 85% при концентрация в плазмата 300 mg/l).

#### Биотрансформация

Цефтриаксон не претърпява системен метаболизъм, а се превръща в неактивни метаболити от чревната флора.

#### Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречна или чернодробна дисфункция фармакокинетиката на цефтриаксон се променя минимално с леко удължаване на полуживота (по-малко от двукратно), дори при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция.

Сравнително малкото удължаване на полуживота при бъбречно увреждане се обяснява с компенсаторно повишение на небъбречния клирънс, получаващо се в резултат на намаляване на свързването с протеините и съответно увеличение на небъбречния клирънс на общия цефтриаксон.

При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот на цефтриаксон не се удължава вследствие на компенсаторно увеличение на бъбречния клирънс. Това се дължи и на увеличение на свободната фракция на цефтриаксон в плазмата, което допринася за наблюдаваното парадоксално увеличение на общия лекарствен клирънс, с увеличение на обема на разпределение паралелно на това на общия клирънс.

#### Хора в старческа възраст

При хора в старческа възраст над 75 години средният елиминационен полуживот обикновено е два до три пъти по-голям от този при млади възрастни пациенти.

#### Педиатрична популация

Полуживотът на цефтриаксон е удължен при новородени. От раждането до 14-дневна възраст нивата на свободен цефтриаксон могат да се повишат допълнително от фактори като намалената гломерулна филтрация и промененото свързване с протеините. В периода на детството полуживотът е по-нисък от този при новородени или при възрастни.

Плазменият клирънс и обемът на разпределение на общия цефтриаксон са по-високи при новородени, кърмачета и деца, отколкото при възрастните.

#### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на цефтриаксон е нелинейна и всички основни фармакокинетични показатели, с изключение на елиминационния полуживот, са дозозависими, ако се базират на общата лекарствена концентрация, повишавайки се по-слабо от пропорционалното с дозата. Нелинейността се дължи на сатурация на свързването с плазмените протеини и затова се наблюдава за общия плазмен цефтриаксон, а не за свободния (несвързан) цефтриаксон.

#### Връзка фармакокинетика – фармакодинамика

Както при други бета-лактами, индексът фармакокинетика – фармакодинамика, показващ най-добрата корелация с *in vitro* ефикасността, е процентът от интервала на дозиране, в който концентрацията на несвързано лекарство остава над минималната инхибиторна концентрация (MIC) на цефтриаксон за отделните таргетни видове (т.е. %T > MIC).

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**





Има данни от проучвания при животни, че високи дози на цефтриаксон калциева сол водят до образуване на конкременти и преципитати в жлъчния мехур на кучета и маймуни, което се е оказало обратимо. Проучванията при животни не са дали данни за репродуктивна токсичност и генотоксичност. Проучвания за карциногенност на цефтриаксон не са провеждани.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.

### **6.2. Несъвместимости**

Разтворите, съдържащи цефтриаксон не трябва да бъдат смесвани с или добавяни към други продукти.

Главно разтвори, съдържащи калций (като разтвор на Рингер или разтвор на Хартман) не трябва да се използват за разтваряне на цефтриаксон или за последващо разреждане за интравенозно приложение, тъй като може да се образуват преципитати. Цефтриаксон не трябва да се смесва или прилага едновременно със съдържащи калций разтвори (виж точки 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

Литературни данни сочат, че цефтриаксон е несъвместим с аминогликозидни антибиотици, амсакрин, флуконазол, лабеталол и ванкомицин.

### **6.3. Срок на годност**

Прах за инжекционен разтвор: 3 години.

Приготвен разтвор: трябва да се използва незабавно.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Прах за инжекционен разтвор: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Съхранявайте флаконите в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Химическата и физическата стабилност на приготвения разтвор се запазва 6 часа, съхраняван при температура под 25°C или 24 часа, съхраняван в хладилник (2 - 8°C).

От микробиологична гледна точка, готовият за употреба продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят е отговорен за условията и периода преди употреба, който не трябва да превишава 24 часа при съхранение в хладилник от 2 - 8°C.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Безцветни стъклени флакони, с гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Вторичната опаковка съдържа 1, 10, 50 или 100 броя флакони.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

*Разтваряне за инжекция или инфузия:*

Разтварянето трябва да бъде извършено при подходящи условия и при съответните предпазни мерки, за да се избегне микробно замърсяване. Препоръчително е да се използват пряко приготвени разтвори; разтворите запазват активността си до 6 часа,





съхранявани при температура под 25°C или до 24 часа при температура 2 до 8°C. След разтваряне се получава бледо жълт, до кехлибарен на цвят разтвор.

*Интрамускулна инжекция:*

Разтварянето става с 1%-ен разтвор на lidocaine hydrochloride; 1g трябва да бъде разтворен с 3,5ml разтвор. Прилага се чрез дълбока интрамускулна инжекция. Ако дозата надвишава 1 g, тя трябва да бъде разделена и приложена на повече от едно места за инжектиране. След разтваряне с lidocaine, не трябва да се прилага интравенозно.

*Интравенозна инжекция:*

Разтваряне с вода за инжекции; 1 g трябва да бъде разтворен в 10 ml вода за инжекции. Прилага се чрез бавна интравенозна инжекция над две до четири минути.

*Интравенозна инфузия:*

Разтварянето на цефтриаксон 2 g трябва да бъде направено с 40 ml подходящ инфузионен разтвор, без калций. Подходящи са следните инфузионни разтвори: разтвори на dextrose 5% или 10%, разтвор на sodium chloride, разтвор на sodium chloride 0,45% и dextrose 2,5%, dextran 6% в разтвор на dextrose 5% и разтвори на hydroxyethyl starch 6%-10%. Приложението трябва да стане чрез бавна интравенозна инфузия, с продължителност най-малко 30 минути. Разтворът не трябва да бъде добавян или смесван с разтвори, съдържащи други добавки. Цефтриаксон не е подходящ за употреба със съдържащи калций разтвори, като разтворите на Hartmann и Ringer.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., Limassol 3011, Кипър

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

МЕДАКСОН 1 g:

Reg. №: 20050574

МЕДАКСОН 2 g:

Reg. №: 20050575

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07.12.2005 г.

Дата на последно подновяване: 28.07.2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2024

