

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАЗАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Рег. № 2006086
37913 / 29-05-2017

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтриаксон-МIP 2 g прах за инжекционен разтвор
Ceftriaxon-MIP 2 g powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон съдържа 2 g цефтриаксон (*ceftriaxone*) като цефтриаксон натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Фин, бял до бледожълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекции предизвикани от чувствителни на цефтриаксон микроорганизми, като:

- Септицемия
- Менингит
- Борелиоза (особенно II и III стадий)
- Абдоминални инфекции (перитонит, инфекции на жлъчните пътища и стомашно-чревния тракт)
- Инфекции на костите и ставите
- Инфекции на кожата и меките тъкани, включително инфектирани рани
- Инфекции на бъбреците и пикочните пътища
- Инфекции на дихателните пътища, особено пневмония, и уши, нос и гърло инфекции
- Генитални инфекции, включително гонорея
- Инфекции и профилактика на инфекции при пациенти с отслабена имунна защита
- Периперативна профилактика на инфекции

Официалните ръководства за правилната употреба на антибактериални лекарства трябва да се вземат под внимание.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Цефтриаксон-МIP е подходящ за интравенозно или интрамускулно инжектиране, както и за инфузия. Дозирането и начина на приложение трябва да се избират в съответствие с тежестта на инфекцията, чувствителността на патогена и условията и възрастта на пациента.

Дозировка

Възрастни и юноши (12 - 18 години, телесно тегло ≥ 50 kg)

1 - 2 g цефтриаксон един път дневно.

В случай на тежки, животозастрашаващи инфекции като септицемия, назокомнална пневмония, бактериален менингит и други, както и в случай на умерено чувствителни бактерии дозата може да бъде повишена до 4 g веднъж дневно.



Новородени на 2 седмици, кърмачета (28 дни - 23 месеца) и деца (2 - 11 години)
20 до 80 mg на kg телесно тегло/дневно, в зависимост от тежестта на инфекцията.
При деца с тегло над 50 kg трябва да се използва обичайната доза за възрастни.

Недоносени или новородени до 2 седмици

От 20 до 50 mg на kg телесно тегло/дневно.

Доза от 50 mg на kg телесно тегло/дневно се счита достатъчна дори в случаи на тежки инфекции като менингит.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст са валидни дозите при възрастни.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Редукция на дозата не е необходима при пациенти с нарушена бъбречна функция при условие, че чернодробната функция е нормална. Само при пациенти с креатининов клирънс ≤ 10 ml/min дневната доза не трябва да надвишава 2 g.

Пациенти с чернодробни увреждания

При пациенти с чернодробни нарушения не се изисква редукция на дозата при условие, че бъбречната функция е интактна.

При пациенти с тежко бъбречно нарушение придружено с чернодробна недостатъчност, плазмената концентрация на цефтриаксон трябва да се следи редовно с цел адаптиране на дозата при необходимост.

Хемо- или перитонеална диализа:

Диализирани пациенти не се нуждаят от допълнителна доза цефтриаксон след диализа. Все пак, плазмените концентрации трябва да се следят с цел дозова адаптация при необходимост, тъй като при тези пациенти скоростта на елиминиране може да бъде намалена.

Специални дозови препоръки

Менингит

При възрастни, юноши над 12-годишна възраст и деца с телесно тегло над ≥ 50 kg, лечението трябва да се започне с доза от 100 mg/kg телесно тегло за 24 часа веднъж дневно, като не трябва да се надхвърля максимална доза от 4 g дневно.

При бактериален менингит при кърмачета и деца лечението трябва да се започне с доза между 50 и 100 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Не трябва да се надвишава максималната дневна доза от 2 g. При недоносени и новородени дневната доза е 50 mg/kg телесно тегло.

След идентифициране на патогените и определянето на тяхната чувствителност, дозата може да се редуцира съответно.

Продължителността на лечението зависи от развитието на болестта. Обичайно са достатъчни една до две седмици.

Гонорея

За лечение на неусложнена гонорея при подрастващи и възрастни се препоръчва единична доза от 250 mg цефтриаксон приложена интрамускулно. Преди започване на лечението трябва да се изключи наличието на сифилис.

Недоносени и новородени до 2 седмици получават интравенозно единична доза от 25 до 50 mg на kg телесно тегло за профилактика и лечение на инфекции предизвикани от gonococci. Дневна доза от 125 mg не трябва да се надвишава.



Борелиоза (II и III стадий)

Възрастни и юноши (12 - 18 години) получават 2 g цефтриаксон веднъж дневно най-малко 14 дни. При тежки, рефрактерни на лечение случаи, са докладвани дози до 4 g дневно.

При деца до 11-годишна възраст, доза от 50 до 100 mg/kg телесно тегло веднъж дневно до максимална дневна доза от 2 g и продължителност на лечение не по-малко от 14 дни.

Пери-оперативна профилактика:

За периоперативна профилактика, единична доза цефтриаксон трябва да се приложи 30-90 min преди операцията. Най-общо дозата съответства на терапевтичната стандартна доза. Преди колоректална хирургична операция цефтриаксон трябва да се приложи в комбинация с антибиотик покриващ анаеробния бактериален спектър.

Начин на приложение:

Интравенозна инжекция

За интравенозно инжектиране 2 g цефтриаксон се разтваря в 20 ml вода за инжекции. Така приготвеният разтвор се инжектира директно интравенозно в продължение на 2 до 4 минути (вижте също точка 4.4 Специални предупреждения).

Интравенозна инфузия

Съдържанието на флакона се разтваря с 40 ml от един от следните не съдържащи калций разтвори:

- натриев хлорид 0,9 %
- натриев хлорид 0,45 % + глюкоза 2,5 %
- глюкоза 5 %
- глюкоза 10 %
- декстран 6 % в разтвор глюкоза 5 %

Инфузията трябва да се приложи за най-малко 30 min.

Интраартериална кратка инфузия

Цефтриаксон също може да се приложи интраартериално: 2 g цефтриаксон се разтварят в 50 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид и се инжектират в arteria femoralis за 15 min, като се използва перфузионна помпа.

Интрамускулна инжекция

За интрамускулна инжекция Цефтриаксон-МIP 2 g трябва да се разтвори в 7 ml 1 % разтвор на лидокаин. Полученият разтвор трябва да се приложи дълбоко мускулно в глутеалната област. Не трябва да се инжектира повече от 1 g на едно инжекционно място. Съдържащи лидокаин разтвори никога не трябва да се прилагат интраваскуларно (вижте също точка 4.4).

За лечение на невроборелиоза или тежки инфекции като септицемия и менингит интрамускулното приложение не е подходящо. Интрамускулно приложение не е показано при деца под 2-годишна възраст поради малката мускулна маса.

(За приготвяне на разтвора вижте също точка 6.6)

Продължителност на приложението

Продължителността на лечението варира в зависимост от протичането на болестта. Както при другите антибиотици, лечението с цефтриаксон трябва да продължи минимум от 48 до 72 часа след като пациента е станал афебрилен или са установени признаци за бактериална елиминация.

4.3 Противопоказания

Цефтриаксон-МIP е противопоказан при пациенти с със свръхчувствителност към цефтриаксон или други цефалоспоринови антибиотици, поради риска от анафилактичен шок.



Кръстосана свръхчувствителност с други β -лактамни антибиотици (напр. пеницилин) може да настъпи, така че са необходими специални предпазни мерки при употреба в случаи на известна свръхчувствителност към пеницилин и други цефалоспоринови антибиотици с β -лактамна структура.

In-vitro проучвания са показали, че цефтриаксон – както някои други цефалоспоринови може да измести билирубина свързан със серумния албумин. Лечение с цефтриаксон на хипербилирубинемични новородени, и особено на недоносени новородени, не трябва да се провежда поради риска от билирубинова енцефалопатия.

Интрамускулното приложение не е подходящо за лечение на невроберлиоза или тежки инфекции като септицемия и менингит и при деца под 2-годишна възраст.

Допълнително за интрамускулното приложение

Лидокаин съдържащи разтвори, използващи се за интрамускулно приложение, не трябва да се прилагат при пациенти с нарушения на сърдечната проводимост или остра сърдечна недостатъчност, както и при случаи на известна свръхчувствителност към локални анестетици от амидоациден тип.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с алергична реактивност, риска от тежки реакции на свръхчувствителност при инжекционно или инфузионно лечение е повишен. Поради това, Цефтриаксон-МІР трябва да се прилага със специално внимание при тези случаи.

При случай на остри тежки реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок) лечението с Цефтриаксон-МІР трябва да се прекрати незабавно и да се започнат без забавяне подходящи спешни мероприятия (напр. антихистамини, кортикостероиди, симпатикомиметици и ако е необходимо изкуствено дишане)

При тежка персистираща диария настъпила по време или през първите седмици след лечението трябва да се обсъди възможността за псевдомембранозен колит (в повечето случаи предизвикан от *Clostridium difficile*). Това чревно заболяване причинено от антибиотичното лечение може да бъде животозастрашаващо и изисква незабавно подходящо лечение. Лекарствата инхибиращи чревната перисталтика са противопоказни.

Всяко приложение на антибиотици може да доведе до разрастване на резистентни микроорганизми.

Внимание трябва да се обърне и на симптомите на вторични инфекции от тези микроорганизми (напр. микоза на лигавиците). Тези инфекции трябва да се лекуват подходящо.

При ултразвуково изследване на жлъчния мехур, сенки, обичайно докладвани след лечение с по-високи от препоръчаните дози цефтриаксон, се интрепретират като жлъчни камъни. Всъщност тези сенки са преципитати от калциева сол на цефтриаксон и изчезват след приключването или прекратяването на лечението. В редките случаи, където настъпват симптоми се препоръчва консервативно, а не хирургично лечение. Лекарят трябва да обсъди прекратяване на лечението с цефтриаксон при пациенти проявяващи тези симптоми (вижте също точка 4.8).

По време на бързо интравенозно инжектиране може да настъпят реакции на свръхчувствителност като обрив и гадене. Това може да се избегне чрез бавно инжектиране (2 до 4 минути).

При много бързо инжектиране (за по-малко от 1 минута) през централен венозен катетер може да настъпи тежка аритмия.

Интрамускулната инжекция с цефтриаксон без разтвор на локален анестетик е болезнена и поради това трябва да се прави в комбинация с 1% разтвор на лидокаин. В тези случаи интрамускуларно



инжекция трябва да се избягва, защото интраваскуларното инжектиране на лидокаин може да предизвика безпокойство, тахикардия, нарушения в проводимостта, както и повръщане и конвулсии. Информацията за риска от производителя на лидокаин трябва да се съблюдава.

По време на продължително лечение с цефтриаксон, кръвната картина, бъбречната и чернодробната функция трябва да следят редовно.

В случай на съпътстващи тежки бъбречни и чернодробни нарушения, серумната концентрация на цефтриаксон трябва редовно да се контролира.

Редкият витамин-К дефицит, предизвикан от приложението на цефалоспорици трябва да бъде обсъден.

При пациенти с контролирана натриева диета или с електролитен дисбаланс, съдържанието на натрий трябва да се има в предвид.

1 флакон Цефтриаксон-МР 2 g съдържа 166 mg (7,2 mmol) натрий.

Дневната доза за недоносени новородени не трябва да надхвърля 50 mg/kg телесно тегло, поради незрелостта на ензимните системи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Цефтриаксон/други антибиотици

Цефтриаксон не трябва да се комбинира с бактериостатични антибиотици, защото с оглед на антибактериалната ефикасност може да настъпи антагонистичен ефект. Синергизъм между цефтриаксон и аминогликозиди по отношение на много Gram (-) бактерии е бил експериментално доказан. Тъй като повишената ефикасност на тази комбинация не може винаги сигурно да се прогнозира, тя трябва да се обсъжда в случаи на тежки животнозастрашаващи инфекции причинени от микроорганизми като *Pseudomonas aeruginosa*. Двете лекарства трябва да се прилагат отделно поради химико-физична несъвместимост.

Цефтриаксон/пробенцид

Прилагането на по-висока орална доза пробенцид (1 до 2 g дневно) може частично да инхибира билиарната секреция на цефтриаксон, което обаче не води до повишаване на серумните нива (вижте също точка 5.2 Фармакодинамични свойства).

Цефтриаксон/хормонални контрацептиви

Сигурността на контрацептивния ефект на оралните контрацептиви е под въпрос в случаите на едновременно приложение с цефтриаксон. Поради това, трябва да се прилагат допълнително други контрацептивни мерки по време на лечение с Цефтриаксон-МР.

Въздействие върху лабораторните параметри

По време на лечение с цефтриаксон, тестът на Coombs в редки случаи може да даде фалшиво позитивни резултати.

Определянето на глюкоза в урината може да даде фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати в зависимост от използвания метод. Това може да се предотврати чрез използването на ензимни методи.

Цефтриаксон може да предизвика фалшиво позитивиране на теста за галактоземия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Цефтриаксон преминава през плацентата. До момента няма адекватни данни относно употребата на цефтриаксон при бременни жени. Поради това, цефтриаксон трябва да се използва



бременност, особено през първите три месеца, само след стриктна преценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Малки количества от цефтриаксон се отделят в майчиното мляко. Поради това, цефтриаксон трябва да се прилага по време на кърмене само след стриктна преценка на съотношението полза/риск и взимане предвид на възможните нежелани лекарствени реакции от страна на кърмачето (въздействие върху чревната флора с възможно микотично разрастване и сенсibiliзация към цефалоспоринови антибиотици).

Допълнително за интрамускулно приложение:

Информацията на производителя относно рисковете от прилагането на лидокаин трябва да се имат предвид при използването на лидокаин съдържащи разтвори.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Най-общо няма данни, че цефтриаксон повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак, редки нежелани лекарствени реакции, като понижаване на кръвното налягане или замаяност може да представляват потенциален риск при шофиране и работа с машини (вижте също точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции и 4.9 Предозиране).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За оценка на честотата на нежеланите лекарствени реакции се използва следната класификация:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

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

Много редки ($< 1/10\ 000$)

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

Инфекции и инфестации

Нечести: Микоза на гениталния тракт.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Минимално удължаване на протромбиновото време (повишена тенденция към кървене както при цефалоспорините с N-methyl-thiotetrazolyl- верига не е докладвана). Левкопения, гранулоцитопения (неутропения) и еозинофилия.

Много редки: Тромбоцитопения и агранулоцитоза ($< 500/\text{mm}^3$), късна, най често след лечение от 10 дни и тотална доза ≥ 20 g цефтриаксон. Хемолитична анемия.

Нарушения на имунната система

Чести: Лекарствена треска или разтрисане. Алергични кожни реакции (вижте Нарушения на кожата и подкожната тъкан).

Редки: Тежки остри реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и анафилактични реакции). Тежки кожни реакции (вижте Нарушения на кожата и подкожната тъкан).

Нарушения на нервната система

Нечести: Главоболие и замаяване.



Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Стоматит, глосит и стомашно-чревни разстройства под формата на отсъствие на апетит, гадене, повръщане, коремна болка, кашави изпражнения и диария. Тези нежелани лекарствени реакции са много леки и най-често реверзибилни след прекратяване на лечението.

Много редки: Псевдомембранозен колит, най-често предизвикан от *Clostridium difficile*.

Хепато-билиарни нарушения

Много чести: При деца: преципитати на калциева сол на цефтриаксон в жлъчния мехур или жлъчните пътища, които изглеждат като сенки при ехографско изследване и изчезват след прекратяване или приключване на лечението.

Чести: Повишаване нивото на чернодробните ензими в серума (SGOT, SGPT, алкална фосфатаза).

Редки: При възрастни: преципитати от калциева сол на цефтриаксон в жлъчния мехур или жлъчните пътища, най-често след прилагане на по-високи от препоръчаните дози цефтриаксон. Панкреатит с възможност за запушване на жлъчните пътища. Не може да се изключи възможността панкреатита да е предизвикан от цефтриаксон, действащ в жлъчния мехур като кофактор или активатор. В редките случаи, в които панкреатита се придружава от клинични симптоми, напр. болка, се препоръчват симптоматични мероприятия. Също трябва да се има в предвид прекратяване на лечението.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Алергични кожни реакции (напр. дерматит, уртикария, екзантем, сърбеж), оток на кожата и ставите.

Редки: Тежки кожни реакции, включващи еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и синдром на Lyell/токсична дермална некроза.

Нарушения на бъбреците и никочните пътища

Нечести: Повишаване на серумния креатинин и олигурия.

Редки: Преципитати от цефтриаксон в бъбреците, най-често при деца над 3-годишна възраст, лекувани или с висока дневна доза (напр. 80 mg/kg телесно тегло или повече) или с обща доза 10 g и имащи други рискови фактори (напр. дехидратация, имобилизация и др.). Това явление може да не бъде придружено с дискомфорт, но може също и да предизвика дискомфорт и бъбречни нарушения. Тези симптоми са реверзибилни след прекратяване на лечението с цефтриаксон.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Възпалителни нарушения на венозната стена (до тромбофлебит) и болки на инжекционното място след интравенозна апликация. По време на бързо венозно инжектиране може да настъпят гадене и обрив. Това може да се предотврати чрез бавно инжектиране (за 2 до 4 min). Интрамускулната инжекция с цефтриаксон е болезнена и поради това трябва да се прави в комбинация с разтвори на локални анестетици (1% разтвор на лидокаин).

Реакция на Herxheimer по време на лечението на спирохетози, като борелиоза, под формата на треска, втрисане, главоболие и ставни болки. Това е следствие на бактерицидния ефект на цефтриаксон срещу *Borrelia*. Пациентите трябва да бъдат информирани за факта, че това е често настъпващо и обичайно следствие от антибиотичното лечение на борелиозата. След дълго продължило лечение на борелиоза с цефтриаксон, са били описани симптоми като кожни реакции, сърбеж, треска, левкопения, повишение на чернодробните ензими, затруднено дишане и ставни болки. Този дискомфорт съответства частично на симптомите на борелиозата.

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 подозителна нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Типични симптоми от предозиране все още не са били наблюдавани. Реакции като описаните в точка 4.8 може да настъпят по-често.

Симптоми на интоксикация

Симптомите на интоксикация съответстват най-често на профила на нежеланите лекарствени реакции (вижте точка 4.8). Стомашно-чревни симптоми най-често са били докладвани при пациенти със съпътстваща холе- или уролитиаза.

Лечение на интоксикация

Специфичен антидот не е известен. Инфузията или инжекцията трябва незабавно да бъде прекратена. Лечението трябва да бъде симптоматично със специална грижа за водния и електролитен баланс. Цефтриаксон не може да бъде елиминиран чрез хемо- и перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цефалоспоринов антибиотик от трета генерация.
АТС код: J01DD04

Цефтриаксон е парентерално прилаган цефалоспорин, чиято антибактериална активност се дължи на инхибирането на синтеза на бактериалната клетъчна стена. Цефтриаксон показва висока стабилност срещу повечето β -лактамази, продуциращи се от Gram (-) и Gram (+) бактерии.

Механизъм на действие

Възможен механизъм на резистентност е промяната в пеницилин-свързващите протеини и по-специално β -лактамазите.

Съществува непълна паралелна резистентност с цефазолин, цефуроксим, цефамандол и цефотиам при Gram (-) пръчковидни бактерии и пълна паралелна резистентност с метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Ампицилин-резистентни *Haemophilus* щамове и пеницилин G резистентни gonococci са сензитивни към цефтриаксон.

Минимални нива

Следните минимални нива са валидни за минимални инхибиращи концентрации:

Съгласно DIN 58940:

Чувствителни: ≤ 4 mg/l

Резистентни: ≥ 32 mg/l

Тези минимални нива са валидни за *enterobacteriaceae*. За оценка при staphylococci, трябва да се имат в предвид тестовете с оксацилин.

Съгласно NCCLS:

Enterobacteriaceae

Чувствителни: ≤ 8 mg/l

Резистентни: ≥ 64 mg/l

Staphylococcus spp.

Чувствителни: ≤ 8 mg/l

Резистентни: ≥ 64 mg/l



Метицилин- и оксацилин-резистентни staphylococci са резистентни на всички налични в момента β-лактамни антибиотици, дори да са изглеждали сензитивни *in vitro*.

Haemophilus spp.

Чувствителни: ≤ 2 mg/l

Отсъствието на резистентни щамове не позволява дефинирането на друга категория, освен “сензитивни”.

Neisseria gonorrhoeae

Чувствителни: ≤ 0,25 mg/l

Отсъствието на резистентни щамове не позволява дефинирането на друга категория, освен “сензитивни”.

Streptococcus pneumoniae

Чувствителни: ≤ 1 mg/l (≤ 0,5 mg/l при менингит)

Резистентни: ≥ 4 mg/l (≥ 2 mg/l при менингит)

В следващата таблица, клинично значимите патогени са класифицирани като чувствителни и резистентни на базата на *in vitro* и *in vivo* данни. При някои видове, цефтриаксон може да изглежда ефективен *in vitro*, но остава клинично неефективен. Поради това тези патогени са класифицирани като резистентни.

Преобладаването на придобили резистентност индивидуални щамове може да варира по място и в течение на времето. Все пак, специално за адекватно лечение на тежки инфекции е необходима локална информация за резистентните щамове. Ако ефикасността на цефтриаксон е под въпрос поради локално състояние на резистентност, трябва да се проведе консултация с експерти.

I. Чувствителни щамове:
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-сензитивни)
<i>Staphylococcus spp.</i> (метицилин-сензитивни)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеницилин-сензитивни)
<i>Streptococcus spp.</i> (други видове освен <i>S. pneumoniae</i>)
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Citrobacter spp.</i> ¹⁾
<i>Enterobacter spp.</i> ¹⁾
<i>Escherichia coli</i> ²⁾
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> (вкл. пеницилаза продуктиращи щамове)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i> ²⁾
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (вкл. пеницилаза продуктиращи щамове)
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ²⁾
<i>Proteus vulgaris</i> ²⁾
<i>Providencia spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Serratia marcescens</i> ¹⁾
<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Actinomyces spp.</i>
<i>Clostridium spp.</i>



<i>Lactobacillus spp.</i>
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Treponema pallidum</i>
II. Видове, чиято придобита резистентност може да създаде проблеми при употреба:
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i> ¹⁾
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹⁾
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
III. По природа резистентни видове:
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria spp.</i>
<i>Mycobacterium spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , метицилин-резистентен (MRSA)
<i>Staphylococcus spp.</i> , метицилин- резистентен (MRS)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеницилин-резистентен)
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

1) *Enterobacter*, *Citrobacter*, и *Serratia spp.* Може да развият резистентност по време на продължително лечение с цефалоспорини III генерация. Така, първично чувствителните изолати могат да бъдат резистентни след 3-4 дни от началото на лечението. Повторен тест на последващи изолати се препоръчва.

2) Щамове от *E. coli*, *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, продуциращи широк спектър от β -лактамази (ESBLs), могат да бъдат клинично резистентни въпреки сензитивността си *in vitro*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Цефтриаксон е парентерален цефалоспорин от трета генерация. Цефтриаксон не се резорбира при перорално приложение.

Бионаличност

След интрамускулно инжектиране, цефтриаксон се резорбира напълно и достига максимална плазмена концентрация след 2 - 3 часа.

Разпределение

Цефтриаксон прониква добре в телесните тъкани и течности. След доза от 1 - 2 g, може да се установят концентрации в повече от 60 телесни тъкани и течности, които остават повече от 24 часа над МНС нивата за повечето патогенни микроорганизми.

Обема на разпределение за здрави възрастни е 0,13 l/kg.



Цефтриаксон се свързва обратимо с албумина. Плазменото свързване с протеините е около 95% при плазмена концентрация от < 100 mg/l, като свързаната част намалява с повишаването на концентрацията (до 85 % при плазмена концентрация от 300 mg/l).

При деца и кърмачета, средната дифузия през възпалени менинги е 17 % от плазмената концентрация. Този стойност е около 4 пъти по-висока от дифузията през невъзпалени менинги. Концентрацията на цефтриаксон в цереброспиналната течност е била > 1,4 mg/l 24 часа след интравенозно приложение на доза от 50 - 100 mg/kg телесно тегло.

При възрастни пациенти с менингит, приложението на 50 mg/kg телесно тегло е довело до концентрации в цереброспиналната течност за 2 - 24 часа, няколко пъти по-високи от минималните инхибиращи концентрации, необходими за повечето менингитни патогени. След 24 часа концентрацията в цереброспиналната течност е спаднала до 1 µg/ml.

Цефтриаксон преминава плацентата и се екскретира в майчиното мляко в малки количества.

Серумно ниво

След интравенозна инфузия на 1 g цефтриаксон за 30 min, серумната концентрация е била 123,2 µg/ml непосредствено след приключване на инфузията и 94,81, 57,8, 20,2 и 4,6 µg/ml след 1,5, 4, 12 и 24 часа след инфузията.

След интрамускулна инжекция на 1 g цефтриаксон, серумната концентрация е била 79,2 µg/ml 1,5 часа и 58,2, 35,5 и 7,8 µg/ml след 4, 12 и 24 часа след инжекцията.

Биотрансформация

Цефтриаксон не се метаболизира системно. Все пак, той се разгражда биологически от микроорганизмите в тънкото черво.

Елиминиране

Елиминационният полуживот е 6 - 9 часа. Тоталният плазмен клирънс е дозозависим и е между 10 - 22 ml/min. Бъбречния клирънс е 5 - 12 ml/min.

През първите 24 часа, 50 - 60 % от цефтриаксон се екскретира през бъбреците под непроменена форма и 40 - 50 % се секретира, също непроменен, с жлъчката в тънкото черво, където се извършва разграждане до неактивни метаболити.

Екскрецията в урината се осъществява посредством гломерулна филтрация. Тубуларна секреция не се осъществява. Поради това едновременното приложение на пробенцид не води до повишаването на серумните нива.

Нелинеарност

За цефтриаксон е описана нелинеарна дозозависимост на серумната концентрация. Тази нелинеарност се манифестира от зависимо от концентрацията понижаване на плазменото протеиново свързване, което може да доведе до съответно повишаване на разпределението и елиминирането.

Специална фармакокинетика

При новородени на 3 дни, елиминационният полуживот е около 16 часа а при 9-30-дневни новородени около 9 часа.

Пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция

При пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна и чернодробна функция елиминационният полуживот може да бъде удължен.

При терминална бъбречна недостатъчност елиминационното време на полуживот е удължено и е около 14 часа.

Цефтриаксон не се диализира. Това също се отнася и за перитонеална диализа и хемодиализа.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни доказват липсата на специални допълнителни рискове при хора, освен вече дискутираните в настоящата кратка характеристика на продукта. Тези данни се базират на конвенционални изследвания за определянето на безопасността, токсичността при многократно приложение, на генотоксичността и репродуктивната токсичност.

Интрамускулно приложение:

Вижте продуктовата информация на лидокаиновите разтвори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Разтворите на цефтриаксон не трябва да се смесват с разтвори съдържащи други антибиотици, поради възможна несъвместимост. Те също не трябва да се смесват с други, освен по-горе изброените разтвори за инфузия, и по-специално, цефтриаксон не трябва да се прилага заедно с други калций съдържащи разтвори, като разтворите на Hartmann или Ringer.

Освен това, на базата на литературни данни, цефтриаксон не е съвместим със следните лекарства: амсакрин, ванкомицин, флуконазол, аминогликозиди и лабеталол.

6.3 Срок на годност

Прах за инжекционен разтвор: 48 месеца.

Приготвен разтвор: трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах за инжекционен разтвор:

Да се съхранява под 30°C в оригиналната опаковка с цел предпазване от светлина.

Приготвен разтвор:

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор е определена за 24 часа при температура от 2 до 8°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло с бромбутилова гумена запушалка и отчупваща се алуминиева капачка.

Опаковки от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По време на подготовката за интрамускулна или интравенозна инжекция, прахта се разтваря в светло жълт до кехлибарен разтвор.



Приготвеният разтвор трябва да се проверява визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици. Приготвеният продукт е предназначен за еднократна употреба. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

В никакъв случай цефтриаксон не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарства (с изключение на 1% разтвор на лидокаин, само за интрамускулни инжекции).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Strasse 41
D-66440 Blieskastel-Niederwurzbach
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20060761

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2017

