

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 9900248/92
Разрешение № BG/МММр-53291-2
09. 02. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Терцеф 1 g прах за инжекционен разтвор
Tercef 1 g powder for solution for injection

Терцеф 2 g прах за инжекционен разтвор
Tercef 2 g powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Терцеф 1 g прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа цефтриаксон натрий (*ceftriaxone sodium*), еквивалентен на 1 g цефтриаксон (*ceftriaxone*).

Терцеф 2 g прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа цефтриаксон натрий (*ceftriaxone sodium*), еквивалентен на 2 g цефтриаксон (*ceftriaxone*).

Помощно вещество с известно действие

1 g прах за инжекционен разтвор съдържа 83 mg натрий.

2 g прах за инжекционен разтвор съдържат 166 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Описание – почти бял или жълтеникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

При възрастни и деца, включително новородени в термин (от раждането) Терцеф е показан за лечение на следните инфекции:

- Бактериален менингит
- Пневмония, придобита в обществото
- Нозокомиална пневмония
- Остър отит на средното ухо
- 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



Терцеф може да се употребява:

- При възрастни за лечение на остра екзацербация на хронично обструктивно белодробно заболяване
- При възрастни и деца, включително новородени от 15-дневна възраст за лечение на дисеминирана Лаймска борелиоза (ранна (II стадий) и късна (III стадий)).
- За предоперативна профилактика на хирургични раневи инфекции
- За овладяването на треска при пациенти с неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция
- За лечението на пациенти с бактериемия, която е вследствие на или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции

Терцеф трябва да се прилага едновременно с други антибактериални средства, когато е възможно бактериалните причинители да не попадат в неговия спектър (виж точка 4.4).

Трябва да се спазват официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата зависи от тежестта, чувствителността, местоположението и вида на инфекцията, от възрастта, чернодробната и бъбречната функция на пациента.

Дозите, препоръчвани в таблиците по-долу са обичайно препоръчваните дози при тези показания. При особено тежки случаи трябва да се прилага най-високата препоръчителна доза (горната граница)

Възрастни и деца над 12 годишна възраст (≥ 50 kg)

Дози на цефтриаксон*	Честота на приложение**	Показания
1-2 g	Еднократно дневно	Пневмония, придобита в обществото
		Остра екзацербация на хронично обструктивно белодробно заболяване
		Интраабдоминални инфекции
		Усложнени инфекции на тикочните пътища (включително пиелонефрит)
2 g	Еднократно дневно	Нозокомиална пневмония
		Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
		Инфекции на костите и ставите
2-4 g	Еднократно дневно	Овладяване на треска при пациенти с неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция
		Бактериален ендокардит
		Бактериален менингит

*При доказана бактериемия трябва да се прилага най-високата доза - горната граница на препоръчваната доза

**Дневни дози по-високи от 2 g могат да се прилагат два пъти дневно (на 12 часа).

Показания за възрастни и деца над 12-годишна възраст (≥ 50 kg), при които се изискват конкретни дозови схеми:



Остър отит на средното ухо

Може да се приложи еднократно доза от 1-2 g Терцеф интрамускулно. Съществуват ограничени данни, въз основа на които се предполага, че при тежко болни пациенти или при неуспешно предходно лечение Терцеф може да бъде ефективен, когато се прилага интрамускулно в доза от 1-2 g дневно в продължение на 3 дни.

Предоперативна профилактика на хирургични раневи инфекции

2 g еднократно предоперативно.

Гонорея

500 mg еднократно интрамускулно.

Сифилис

Обикновено препоръчителните дози са 500 mg – 1 g веднъж дневно, които при невросифилис се повишават до 2 g веднъж дневно в продължение на 10-14 дни. Препоръките за дозиране при сифилис, включително невросифилис, се основават на ограничени данни. Трябва да се вземат под внимание националните или местните ръководства.

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

2 g еднократно дневно в продължение на 14-21 дни. Препоръчителната продължителност на лечение се различава и трябва да се съблюдават националните или местни ръководства.

Педиатрична популация

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

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

Дози на цефтриаксон*	Честота на приложение**	Показания
50-80 mg/kg	Еднократно дневно	Интраабдоминални инфекции Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит) Пневмония, придобита в обществото Пневмония, придобита в болницата
50-100 mg/kg (максимум 4 g)	Еднократно дневно	Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани Инфекции на костите и ставите Овлабяване на треска при пациенти с неутропения
80-100 mg/kg (максимум 4 g)	Еднократно дневно	Бактериален ендокардит
100 mg/kg (максимум 4 g)	Еднократно дневно	Бактериален менингит

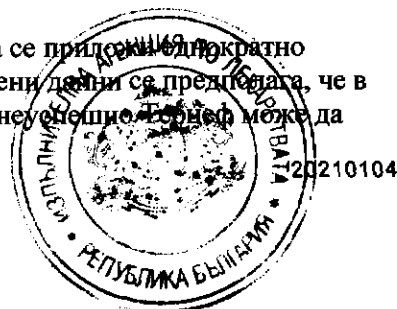
*При доказана бактериемия трябва да се прилага най-високата доза - горната граница на препоръчаната доза

**Дневни дози по-високи от 2 g могат да се прилагат два пъти дневно (на 12 часа).

Показания за новородени, кърмачета и деца от 15 дни до 12-годишна възраст (<50 kg), при които се изискват конкретни дозови схеми:

Остър отит на средното ухо

За първоначално лечение на остър отит на средното ухо може да се приложи еднократно интрамускулно доза от 50 mg/kg Терцеф. Въз основа на ограничени данни се предполага, че в случаите, когато детето е тежко болно или началното лечение е неуспешно, Терцеф може да



бъде ефективен, когато се прилага интрамускулно в доза от 50 mg/kg дневно в продължение на 3 дни.

Предоперативна профилактика на хирургични раневи инфекции
50-80 mg/kg еднократно предоперативно.

Сифилис

Обикновено препоръчаните дози са 75-100 mg/kg (максимум 4 g) еднократно дневно в продължение на 10-14 дни. Препоръките за дозиране при сифилис, включително невросифилис, се основават на много ограничени данни. Трябва да се спазват националните или местните ръководства.

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

50-80 mg/kg еднократно дневно в продължение на 14-21 дни. Препоръчителната продължителност на лечение се различава и трябва да се съблюдават националните или местни ръководства.

Новородени 0-14 дни

Терцеф е противопоказан при недоносени новородени до постменструална възраст от 41 седмици (гестационна възраст + хронологичната възраст).

<i>Дози на цефтриаксон*</i>	<i>Честота на приложение**</i>	<i>Показания</i>
20-50 mg/kg	Еднократно дневно	<i>Интраабдоминални ифекции</i>
		<i>Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани</i>
		<i>Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)</i>
		<i>Пневмония, придобита в обществото</i>
		<i>Нозокомиална пневмония</i>
		<i>Инфекции на костите и ставите</i>
50 mg/kg	Еднократно дневно	<i>Овлавяване на треска при пациенти с неутропения, за която се подозира че се дължи на бактериална инфекция</i>
		<i>Бактериален менингит</i>
		<i>Бактериален ендокардит</i>

*При доказана бактериемия трябва да се прилага най-високата доза - горната граница на препоръчаната доза.

Максималната дневна доза от 50 mg/kg не трябва да се надвишава.

Показания за новородени 0-14 дни, при които се изискват специфични дозови схеми:

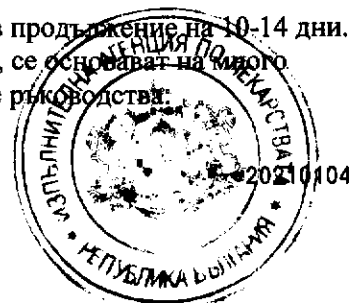
Остър отит на средното ухо

За първоначалното лечение на остър отит на средното ухо може да се приложи еднократно интрамускулно доза от 50 mg/kg Терцеф

Предоперативна профилактика на хирургични раневи инфекции
20-50 mg/kg еднократно предоперативно.

Сифилис

Обикновено препоръчителната доза е 50 mg/kg еднократно дневно в продължение на 10-14 дни. Препоръките за дозиране при сифилис, включително невросифилис, се основават на много ограничени данни. Трябва да се спазват националните или местните ръководства.



Продължителност на лечението

Продължителността на лечението е различна в зависимост от хода на заболяването. Като цяло, както при всяка антибиотична терапия приложението на цефтриаксон трябва да продължи 48-72 часа след като пациентът е афебрилен или има данни за бактериална ерадикация.

Пациенти в старческа възраст

Дозите, препоръчвани за възрастни не се нуждаят от промяна при пациенти в старческа възраст, при условие че бъбречната и чернодробна функция са задоволителни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Наличните данни не показват необходимост от корекция на дозата при леко до умерено увреждане на чернодробната функция при условие че бъбречната функция не е увредена.

Все още няма данни от проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо да се понижава дозата на цефтриаксон при пациенти с увредена бъбречна функция при условие, че чернодробната функция не е увредена. Само при претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min) дневната доза цефтриаксон не трябва да надвишава 2 g.

При пациенти, подложени на диализа не се изисква допълнително дозиране след диализа. Цефтриаксон не се отстранява чрез перитонеална или хемодиализа. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение за безопасност и ефикасност.

Пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна и чернодробна дисфункция се препоръчва внимателно клинично наблюдение за безопасност и ефикасност

Начин на приложение

Терцеф може да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на поне 30 минути (предпочитан начин на приложение) или чрез бавна интравенозна инжекция в продължение на 5 минути или чрез дълбоко интрамускулно инжектиране. Интравенозното интермитентно инжектиране трябва да се прилага в продължение на 5 минути, за предпочитане в по-големи вени. Интравенозни дози от 50 mg/kg или повече при бебета и деца до 12-годишна възраст трябва да се прилагат чрез инфузия. При новородени интравенозните дози трябва да се прилагат за повече от 60 минути, за да се намали потенциалният риск от билирубинова енцефалопатия (вж. точки 4.3 и 4.4). Интрамускулно цефтриаксон трябва да се инжектира в сравнително по-големи мускули и на едно място не трябва да се инжектира повече от 1 g. Интрамускулно се прилага, когато не е възможно интравенозно приложение или то е неподходящо за пациента. Дози по-високи дози от 2 g се прилагат интравенозно.

Ако за разтворител се използва лидокаин, полученият разтвор никога не трябва да се прилага интравенозно (вж. точка 4.3). Трябва да се съблюдава информацията за лидокаин, предоставена в Кратката характеристика на продукта.

Поради риск от преципитиране между цефтриаксон и калций цефтриаксон е противопоказан за употреба при новородени (≤ 28 дни), ако им се налага (или се предполага, че ще се налага) лечение с калций-съдържащи интравенозни разтвори, включително продължителни калций-съдържащи инфузии, като парентерално хранене, поради риск от образуване на цефтриаксон-калциевы преципитати (вж. точка 4.3).



Не трябва да се използват разтворители, съдържащи калций (например разтвор на Рингер или разтвор на Хартман) за разваряне на флаконите цефтриаксон или за по-нататъшно разреждане на разтворения флакон, необходимо за интравенозно приложение, тъй като може да се образува преципитат. Преципитат цефтриаксон - калций може да се наблюдава, когато цефтриаксон се смесва с разтвори, съдържащи калций в една и съща интравенозна система. Следователно цефтриаксон и калций - съдържащи разтвори не трябва да се смесват или прилагат едновременно (вж. точки 4.3, 4.4 и 6.2).

За предоперативна профилактика на хирургични раневи инфекции цефтриаксон трябва да се прилага 30-90 минути преди оперативната намеса.

За указания относно разварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към цефтриаксон, към други цефалоспорини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към други видове бета-лактами (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

Цефтриаксон е противопоказан при:

- Недоносени новородени до постменструална възраст от 41 седмици (гестационна възраст + хронологична възраст)*.
- Доносени новородени (до 28 дневна възраст):
 - с хипербилирубинемия, жълтеница или които имат хипоалбуминемия или ацидоза, защото при тези състояния е възможно да се наруши свързването на билирубина*
 - на които им се налага (или се предполага, че ще се налага) интравенозно лечение с калций или калций-съдържащи инфузии, поради риск от отлагане на цефтриаксон-калциеви соли (вж. точки 4.4, 4.8 и 6.2).

**In vitro* проучвания показват, че цефтриаксон може да измести билирубина от местата му за свързване с плазмените протеини, при което при тези пациенти е възможно да възникне риск от билирубинова енцефалопатия.

Преди интрамускулно прилагане на цефтриаксон, когато за разтворител се използва лидокаин трябва да се изключат възможните противопоказания за лидокаин (вж. точка 4.4). Виж информацията в Кратката характеристика на лидокаин, особено противопоказанията. Разтвори на цефтриаксон, съдържащи лидокаин никога не трябва да се прилагат интравенозно.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамени антибактериални средства, така и при цефтриаксон са докладвани сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). При тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с цефтриаксон трябва да се преустанови незабавно и трябва да се предприемат адекватни спешни мерки. Преди започване на лечението трябва да се установи дали в анамнезата на пациента има данни за тежки реакции на свръхчувствителност към цефтриаксон, към други цефалоспорини или към друг вид бета-лактамени средства. Изисква се повишено внимание, ако цефтриаксон се прилага на пациенти с реакции на свръхчувствителност към други бета-лактамени средства, които не са тежко изразени.



Съобщава се за 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, във връзка с лечение с цефтриаксон; обаче, честотата на тези събития е неизвестна (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.

Взаимодействия с калций-съдържащи продукти

Описани са фатални реакции вследствие образуване и отлагане на цефтриаксон-калциеви преципитати в белите дробове и бъбреците при недоносени и новородени в термин деца на възраст под 1 месец. Поне при една от тези реакции приложението на цефтриаксон и калций е извършвано по различно време и в отделни инфузии. В наличните научни данни няма потвърдени съобщения за поява на вътресъдови преципитати при други възрастови групи пациенти, освен при новородени, лекувани интравенозно с цефтриаксон и калций съдържащи разтвори или други калций съдържащи продукти. *In vitro* изследвания показват, че в сравнение с другите възрастови групи при новородените се наблюдава повишен риск от образуване на цефтриаксон-калциеви преципитати.

При пациенти от всички възрасти, цефтриаксон не трябва да се смесва или прилага едновременно с интравенозни калций съдържащи разтвори, дори когато те се прилагат през отделни инфузии или през различни места. Все пак при пациенти на възраст над 28 дни, цефтриаксон и калций съдържащи разтвори могат да се прилагат последователно един след друг, ако инфузиите се прилагат на различни места или ако инфузионните системи се подменят или щателно се промят с физиологичен разтвор между отделните инфузии, за да се избегне преципитиране. При пациенти, при които се налага продължителна инфузия на калций съдържащи TPN разтвори (разтвори за тотално парентерално хранене), лекарите могат да използват алтернативно антибактериално лечение, при което няма подобен риск от образуване на преципитати. Ако приложението на цефтриаксон се счита наложително при пациенти, които се нуждаят от продължително парентерално хранене, TPN разтвори и цефтриаксон могат да се прилагат едновременно, но през различни инфузионни линии и в различни места на приложение. Друга възможност е инфузията с TPN разтвори да бъде прекратена за периода на инфузиране на цефтриаксон, като се имат предвид препоръките за промиване на инфузионните линии между отделните разтвори (вж. точки 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2)

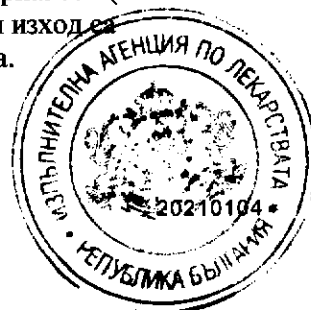
Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на цефтриаксон при новородени, бебета и деца са установени за дозите, описани в Дозировка и начин на приложение. Проучвания са показали, че цефтриаксон, както и други цефалоспоринови може да измести билирубина от местата за свързване със серумния албумин.

Цефтриаксон не трябва да се прилага при недоносени новородени и родени в термин поради риск от развитие на билирубинова енцефалопатия (вж. точка 4.3).

Имуномедирана хемолитична анемия

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



Ако пациентът развие анемия по време на лечение с цефтриаксон, трябва да се има предвид диагнозата цефалоспорин-свързана анемия и лечението с цефтриаксон да се преустанови до изясняване на етиологията.

Продължително лечение

При продължително лечение е необходимо редовно проследяване на кръвната картина.

Колит/свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми

Колит, свързан с приложението на антибактериални средства и псевдомембранозен колит са наблюдавани при почти всички антибактериални средства, включително и цефтриаксон, който варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, с поява на диария по време на или след приложението на цефтриаксон (виж точка 4.8). Лечението с цефтриаксон трябва да се прекрати и да се приложи специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се назначават лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Както при всички антибиотици, могат да се наблюдават суперинфекции с нечувствителни микроорганизми

Тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност

При тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност, се препоръчва стриктно клинично наблюдение за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.2).

Влияние върху серологичните изследвания

Може да окаже влияние върху теста на Кумбс, като цефтриаксон може да доведе до фалшиво положителни резултати от теста. Цефтриаксон може също да доведе до фалшиво-положителни резултати от теста за галактоземия (вж. точка 4.8).

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

Спектър на антибактериална активност

Цефтриаксон притежава ограничен спектър на антибактериална активност и може да не е подходящ за монотерапия на някои видове инфекции, освен при вече изолиран патоген (вж. точка 4.2). При полимикробни инфекции, където сред предполагаемите патогени има устойчиви на цефтриаксон, трябва да се приложи допълнителен антибиотик.

Използване на лидокаин

Когато за разтворител се използва разтвор на лидокаин, разтворът на цефтриаксон може да се използва само за интрамускулно инжектиране. Преди употреба трябва да се прегледат противопоказанията за лидокаин, предупрежденията и друга релевантна информация, които са описани подробно в Кратката характеристика на лидокаин (вж. точка 4.3). Разтвор на лидокаин никога не трябва да се прилага интравенозно.

Холелитиаза

Когато се наблюдават сенки на ехографията при ултразвуково изследване трябва да се има предвид възможността от образуване на преципитати от калциев цефтриаксон. Сенки, които са били погрешно взети за камъни в жлъчния мехур, открити при ехография на жлъчния мехур са наблюдавани по-често след прилагане на цефтриаксон в дневни дози от 1 g и повече. Изисква се повишено внимание, особено при педиатричната популация. След преустановяване на терапията с цефтриаксон тези преципитати не се наблюдават. В редки случаи при тези ехографски данни се наблюдават симптоми. При наличие на симптоми се препоръчва конзервативно нехирургично лечение и лечението с цефтриаксон се прекратява до преглед на лекаря след оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.8)



Холестаза

При пациенти, лекувани с цефтриаксон са наблюдавани случаи на панкреатит, вероятно причинен от билиарна обструкция (вж. точка 4.8). Повечето пациенти са с рискови фактори за холестаза и утаяване на жлъчка, напр. вследствие предхождаща основна терапия, тежко заболяване и тотално парентерално хранене. Не може да се изключи отключващата или кофакторна роля на цефтриаксон- свързаните жлъчни преципитати.

Бъбречна литиаза

След преустановяване на лечението с цефтриаксон се съобщава за случаи на бъбречна литиаза, които са обратими (вж. точка 4.8). При наличие на симптоми трябва да се проведе ехография. Употреба на цефтриаксон при пациенти с анамнеза за бъбречна литиаза или с хиперкалциурия трябва да се разгледа от лекар и да се оцени съотношението полза/риск.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 83 mg натрий в 1 g прах за инжекционен разтвор и 166 mg натрий в 2 g прах за инжекционен разтвор, които са еквивалентни съответно на 4,15% и 8,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Разтвори съдържащи калций (като разтвори на Рингер и Хартман), не трябва да се използват за разтваряне на цефтриаксон прах за инжекционен разтвор или за допълнително разреждане на приготвения разтвор за венозно приложение, поради възможност за образуване на преципитати. Образуване на цефтриаксон-калциеви преципитати може да се наблюдава и когато цефтриаксон се смеси с калций съдържащи разтвори в една инфузия. Цефтриаксон не трябва да се прилага едновременно с калций-съдържащи интравенозни разтвори, включително с продължителни калций-съдържащи инфузии за парентерално хранене венозно. При пациенти (с изкл. на новородените) цефтриаксон и калций-съдържащи разтвори могат да се прилагат поотделно, ако инфузионният път се промива между инфузиите със съвместими разтвори. При *in vitro* проучвания с използване на плазма, получена от кръвта на пълната връв е установено, че при новородените рискът от получаване на преципитат калций-цефтриаксон е повишен (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 и 6.2).

Едновременната употреба с перорални антикоагуланти може да усилва антивитами К ефекта и риска от кървене. Препоръчва се Международното нормализирано съотношение (INR) да се наблюдава често и дозировката на антивитами К лекарствата съответно да се коригира, както по време на, така и след лечение с цефтриаксон (вж. точка 4.8).

Има противоречиви доказателства по отношение на възможното увеличение на бъбречна токсичност на аминогликозидите, когато се използват с цефалоспорини. При такива случаи в клиничната практика се препоръчва внимателно мониториране на концентрациите на аминогликозидите (и бъбречна функция).

В *in vitro* проучване са наблюдавани антагонистични ефекти с комбинацията от хлорамфеникол и цефтриаксон. Клиничното значение на тези данни е неизвестно.

Няма съобщения за взаимодействие между цефтриаксон и перорални калций-съдържащи продукти или взаимодействие между цефтриаксон, приложен интрамускулно и калций-съдържащи продукти (интравенозно или перорално).

При пациенти, лекувани с цефтриаксон е възможно фалшиво позитивиране на теста на Кумбс.

Цефтриаксон, подобно на други антибиотици може фалшиво да позитивира теста за галактоземия.



По същия начин е възможно фалшиво позитивиране на изследването за глюкоза в урината при използване на неензимни методи. Поради това се препоръчва определянето на глюкоза в урината да се извършва чрез ензимен метод.

Не се наблюдава увреждане на бъбречната функция след едновременно приложение на високи дози цефтриаксон и мощни диуретици (напр. фуросемид).

Едновременното приложение на пробенецид не намалява елиминирането на цефтриаксон.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Цефтриаксон преминава плацентарната бариера. Данните за употребата на цефтриаксон при бременни жени са ограничени. При проучванията върху животни не се наблюдават преки или косвени увреждащи ефекти по отношение на ембрионалното/феталното, перинаталното и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Цефтриаксон трябва да се прилага по време на бременност и особено в първия триместър на бременността, само ако ползата превишава риска.

Кърмене

Цефтриаксон се отделя в майчиното мляко в ниски концентрации, но при терапевтични дози цефтриаксон не се очакват ефекти върху кърмачетата. Въпреки това, не може да се изключи риска от диария и гъбична инфекция на лигавиците. Възможността за повишаване на чувствителността трябва да бъде взета под внимание. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се преустанови/въздържи от лечение с цефтриаксон, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

При репродуктивни проучвания няма данни за нежелани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението с цефтриаксон могат да възникнат нежелани лекарствени реакции (например замаяване), които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани реакции за цефтриаксон са еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения, диария, обрив и повишени стойности на чернодробните ензими.

Данните за определяне на честотата на НЛР, свързани с цефтриаксон са получени от клинични изпитвания.

За класифициране на честотата е използвана следната конвенция:

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 $<1/1\ 000$)

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



Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота ^a
Инфекции и инфестации		Микози на гениталиите	Псевдомембранозен колит ^b	Суперинфекция ^b
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия Левкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Коагулопатия		Хемолитична анемия ^b Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок Анафилактична реакция Анафилactoидна реакция Свърхчувствителност ^b Реакция на Jarisch-
Нарушения на нервната система		Главоболие Световъртеж		Гърч
Нарушения на ухото и лабиринта				Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^b Редки изпражнения	Гадене Повръщане		Панкреатит ^b Стоматит Глосит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на чернодробните ензими			Отлагания в жлъчния мехур ^b Керниктер



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Сърбеж	Уртикария	Синдром на Стивънс-Джонсън ^b Токсична епидермална некролиза ^b Еритема мултиформе Остра генерализирана екзантематозна пустулоза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^b
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия Глюкозурия	Олигурия Бъбречни отлагания (обратими)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Флебит Болка в мястото на инжектиране Пирексия	Оток Втрисане	
Изследвания		Повишени стойности на креатинин в кръвта		Фалшиво позитивен тест на Кумбс ^b Фалшиво позитивен тест за галактоземия ^b Фалшиво позитивни неензимни методи за определяне на глюкоза ^b

^a въз основа на пост-маркетингови съобщения. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неопределени размери, не е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота, която поради това е категоризирана като неизвестна.

^b Виж точка 4.4

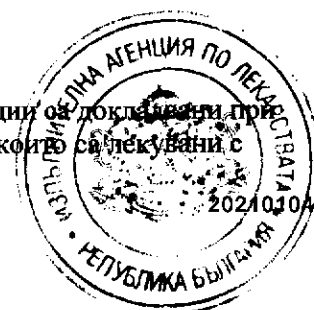
Инфекции и инфестации

Съобщенията за диария след употреба на цефтриаксон могат да бъдат свързани с *Clostridium difficile*. Трябва да започне вливане на подходящи течности и електролити (вж. точка 4.4).

Преципитати от цефтриаксон-калциеви соли

В редки случаи тежки и понякога фатални нежелани лекарствени реакции са докладвани при преждевременно родени и доносени новородени (на възраст <28 дни), които са лекувани с

N003



интравенозен цефтриаксон и калций. Преципитати от цефтриаксон-калциеви соли са наблюдавани пост-мортем в белите дробове и бъбреците. Високият риск от преципитати при новородени е вследствие на ниския обем на кръвта и по-удълженото време на полуживот на цефтриаксон в сравнение с възрастни (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Съобщава се за преципитати, отложени в бъбреците, предимно при деца над 3 годишна възраст, които са лекувани или с високи дневни дози (например $\geq 80 \text{ mg/kg/ден}$) или общи дози надвишаващи 10 g и наличие на други рискови фактори (напр. ограничен прием на течности или залежаване). При имобилизирани или дехидратирани пациенти се увеличава рискът от образуване на преципитати. Това събитие може да е симптоматично или асимптомно, може да доведе до бъбречна недостатъчност и анурия, и е обратимо при прекратяване на лечението с цефтриаксон (вж. точка 4.4).

Утаяване на соли от калций-цефтриаксон в жлъчния мехур се наблюдава предимно при пациенти, лекувани с по-високи от препоръчаните стандартни дози. При деца проспективни изследвания показват променлива честота на преципитатите свързани с интравенозно приложение, в някои проучвания до над 30%. Честотата изглежда е по-ниска при бавна инфузия (20-30 минути). Този ефект обикновено е асимптоматичен, но в редки случаи, преципитатите са придружени от клинични симптоми като болка, гадене и повръщане. В тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Преципитатите обикновено са обратими след прекратяване на лечението с 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” №8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

При предозиране са наблюдавани гадене, повръщане и диария. Концентрациите на цефтриаксон не се понижават при провеждане на хемодиализа или перитонеална диализа. Няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба. Трета генерация цефалоспорини, АТС код J01DD04

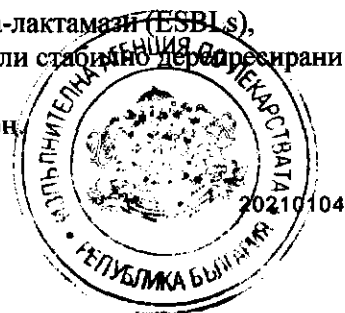
Механизъм на действие

Цефтриаксон инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена след свързване с пеницилин-свързващите протеини (PBPs). В резултат на това се прекъсва биосинтеза на клетъчна стена (пептидогликан), което води до лизис на бактериалната клетка и клетъчна смърт.

Резистентност

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

хидролиза чрез бета-лактамази, включително широкоспектърни бета-лактамази (ESBLs), карбапенемази и Amp C ензими, които могат да бъдат индуцирани или стабилно наследявани в някои аеробни грам-отрицателни бактериални видове.
намален афинитет на пеницилин-свързващи протеини за цефтриаксон.



непропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните микроорганизми.
бактериалните ефлуксни помпи

Граници на чувствителност

Границите на минималната инхибираща концентрация (МИС), установени от Европейския комитет за изследване на антимикробна чувствителност (EUCAST) са както следва:

Патоген	Разреждане (МИС, mg/L)	
	Чувствителни	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a	a
<i>Streptococcus</i> spp. (групи А, В, С и G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridans група <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
Несвързани с вида	≤ 1 ^d	> 2

а. Чувствителност изведена от чувствителността към цефокситин

б. Чувствителност изведена от чувствителността към пеницилин

с. Изолати с МИС за цефтриаксон, които са над границите за чувствителност са рядкост и ако се установят, трябва да се тестват отново и при потвърждение трябва да се изпратят в референтна лаборатория.

г. Границите на чувствителност се отнасят за дневна интравенозна доза от 1 g X 1 и за висока доза не по-малко от 2 g X 1.

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Преобладаването на придобита резистентност може да варира географски и във времето за определени щамове, поради което е желателно ползването на локалните данни, особено при третиране на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от цефтриаксон поне при няколко вида инфекции е дискутабилна.



Обичайно чувствителни микроорганизми

Грам положителни аероби

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)[£]
коагулазо-негативни *Staphylococci* (метицилин-чувствителни)[£]
Streptococcus pyogenes (група А)
Streptococcus agalactiae (група В)
Streptococcus pneumoniae
Viridans група *Streptococci*

Грам отрицателни аероби

Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp
Treponema pallidum

Щамове, при които придобитата резистентност може да бъде проблематична

Грам положителни аероби

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Грам отрицателни аероби

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Анаероби

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens



Микроорганизми, които обичайно са резистентни

Грам положителни аероби

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 на цефтриаксон

+ резистентност > 50% в не по-малко от един регион

% ESBLs продуциращите щамове са винаги резистентни

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно болус приложение на 500 mg и 1 g цефтриаксон средните максимални плазмени концентрации на цефтриаксон са приблизително 120 и 200 mg/l, съответно. След интравенозна инфузия на 500 mg, 1 g и 2 g цефтриаксон плазмените концентрации на цефтриаксон са съответно приблизително 80, 150 и 250 mg/l. След интрамускулно инжектиране, средните максимални плазмени концентрации на цефтриаксон са приблизително половината от тези, наблюдавани след интравенозно приложение на еквивалентна доза. Максималната плазмена концентрация след еднократна интрамускулна доза от 1 g е около 81 mg/l и се достига на 2 - 3 час след приложение. Площта под кривата плазмена концентрация-време след интрамускулно приложение е еквивалентна на тази след интравенозно приложение на еквивалентна доза.

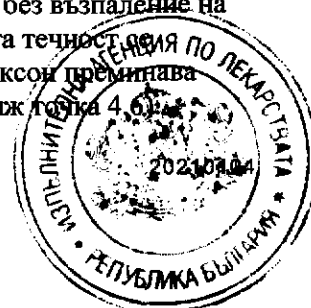
Разпределение

Обемът на разпределение на цефтриаксон е 7-12 l. Концентрации доста над минималните инхибиторни концентрации за повечето значими патогени са откриваеми в тъканите, включително белите дробове, сърцето, жлъчните пътища/черен дроб, сливиците, средното ухо и носната лигавица, костите и в цереброспиналната, плевралната, простатната и синовиалната течности. След многократно приложение се наблюдава повишаване на средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) с 8 - 15%; в повечето случаи стационарно състояние се достига в рамките на 48-72 часа в зависимост от начина на приложение.

Проникване в специфични тъкани

Цефтриаксон пенетрира в менингите. Пенетрирането е най-голямо, когато менингите са възпалени. Съобщава се, че при пациенти с бактериален менингит средните максимални концентрации на цефтриаксон в цереброспиналната течност са до 25% от плазмените концентрации в сравнение с 2% от плазмените концентрации при пациенти без възпаление на менингите. Максимални 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 (виж глава 4.6).

N003



Свързване с протеините

Цефтриаксон се свързва обратимо с албумина. Свързването е 95% при плазмени концентрации по-ниски от 100 mg/l, като процента на свързване намалява с повишаване на концентрациите (до 85% при плазмени концентрации на цефтриаксон от 300 mg/l).

Биотрансформация

Цефтриаксон не се подлага на системен метаболизъм, но се конвертира до неактивни метаболити от чревната флора.

Елиминиране

Плазменият клирънс на общия цефтриаксон (свързан и несвързан) е 10-22 ml/min. Бъбречният клирънс е 5 – 12 ml/min. 50-60% от цефтриаксон се отделя непроменен в урината, главно чрез гломерулна филтрация, 40-50% се отделя в непроменен вид чрез жлъчката. Елиминационният полуживот на общия цефтриаксон при възрастни е около 8 часа.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречна или чернодробна дисфункция, фармакокинетичните параметри на цефтриаксон са само минимално повлияни с леко увеличен полуживот (по-малко от два пъти), дори и при пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

Относително умереното увеличение на полуживота при бъбречно увреждане се обяснява с компенсаторно увеличение на не-бъбречния клирънс, вследствие от намаляване на протеиновото свързване и съответно увеличение на не-бъбречния клирънс на общия цефтриаксон.

При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот на цефтриаксон не се увеличава, което се дължи на компенсаторно повишаване на бъбречния клирънс. Това също се дължи 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 общия клирънс.

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

При новородени периодът на полуелиминиране на цефтриаксон е удължен. От раждането до 14-дневна възраст, концентрациите на свободния цефтриаксон могат да бъдат допълнително увеличени от фактори, като намалена гломерулна филтрация и нарушено свързване с протеините. В детска възраст полуживотът е по-кратък, отколкото при новородени или възрастни.

Плазменият клирънс и обемът на разпределение на общия цефтриаксон са по-удължени при новородени, бебета и деца, отколкото при възрастни.

Фармакокинетика при специални клинични състояния

В първата седмица от живота, 80% от дозата се екскретира в урината; през първият месец това намалява до стойности близки до тези на възрастните. При новородени на възраст под 8 дни, средният елиминационен полуживот обикновено е два до три пъти по-дълъг в сравнение с този при възрастни.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на цефтриаксон е нелинейна и всички основни фармакокинетични параметри, с изключение на плазмения полуживот са доза-зависими по отношение на дозата на лекарствената концентрация, увеличаването е по-слабо пропорционално на дозата.



Нелинейността се дължи на наситено свързване с плазмените протеини и следователно се отнася за общия плазмен цефтриаксон, но не и за свободния (несвързан) цефтриаксон.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Както и при други бета-лактами, фармакокинетичният-фармакодинамичният индекс, който най-добре показва корелацията с *in vivo* ефикасността е процентът от интервала на дозиране, в който несвързаната концентрация остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) на цефтриаксон за отделните таргетни видове (т.е. % T > MIC).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Има данни от проучвания върху животни, че високите дози цефтриаксон калциева сол водят до образуване на конкременти и преципитати в жлъчния мехур на кучета и маймуни, които са обратими.

Проучванията върху животни не показват наличие на репродуктивна токсичност и генотоксичност. Проучвания за карциногенност на цефтриаксон не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Терцеф не съдържа помощни вещества.

6.2. Несъвместимости

Въз основа на литературни данни цефтриаксон не е съвместим с амзакрин, ванкомицин, флуконазол и аминогликозиди.

Разтворите, съдържащи цефтриаксон не трябва да се смесват със или да се добавят към други средства, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Особено разредители, съдържащи калций (например разтвор на Рингер, разтвор на Хартман) не трябва да се използват за разтваряне на цефтриаксон флакони или допълнително разреждане на разтворения флакон за интравенозно приложение, тъй като може да се образува утайка.

Цефтриаксон не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с разтвори, съдържащи калций, включително за общо парентерално хранене (виж точки 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Разтворите на Терцеф са бистри, с характерен светложълт до кехлибарен цвят в зависимост от концентрацията, което не е свързано с активността, ефективността и поносимостта им и запазват стабилността си в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник (2-8°C).

Желателно е разтворите да се прилагат веднага след приготвянето им.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени флакони от 30 ml, по 5 флакона в картонена кутия.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По лекарско предписание.

При липса на алергична анамнеза се прави скарификационна кожна проба с разтвор от продукта. При анамнестични данни за алергия като начало се извършва епикутанна проба и ако тя е отрицателна се пристъпва към скарификационна проба. Пробите се отчитат след 30 минути.

Интрамускулните инжекции на Терцеф без лидокаин са болезнени. При употреба на разтворител лидокаин, задължително трябва да се направи проба за свръхчувствителност към него.

Недопустимо е лидокаиновите разтвори на Терцеф да се прилагат интравенозно.

Препоръчва се винаги след убождане при интрамускулни инжекции да се изтегли буталото на спринцовката (не трябва да се появява кръв), за да е сигурно, че иглата не е засегнала кръвоносен съд.

Препоръчва се да се употребяват пряко приготвени разтвори.

Начин на приготвяне

За интрамускулна инжекция - 1 g и 2 g Терцеф се разтварят в 3,6 ml и съответно 7,2 ml 1%-ен разтвор на лидокаин (концентрация 250 mg/ml цефтриаксон). Необходимо е да се изпита предварително чувствителността на пациента към лидокаин. Интрамускулната инжекция на разтворите с вода за инжекции е болезнена. Ако е необходимо могат да се прилагат и по-разредени разтвори. Апликацията се извършва дълбоко интраглютеално. Препоръчва се на едно място да се прилага не повече от 1 g Терцеф.

Приготвените с лидокаин разтвори на Терцеф за интрамускулно приложение не се прилагат интравенозно!

За директна интравенозна инжекция – 1 g и 2 g Терцеф се разтварят съответно в 9,6 ml и 19,2 ml стерилна двойно дестилирана вода (концентрация 100 mg/ml цефтриаксон). Времето за инжектиране е 2-5 минути.

За кратка интравенозна инфузия – 1 g и 2 g Терцеф се разтварят както за директна интравенозна инжекция и се разреждат до концентрация 50 mg/ml цефтриаксон съответно в 18 ml и 36 ml разтворител. Подходящи разтворители за интравенозна инфузия са вода за инжекции, 0,9% разтвор на натриев хлорид, 5% разтвор на глюкоза, 10% разтвор на глюкоза, 5% разтвор на левулоза.

Продължителността на инфузията е 15-30 минути.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Терцеф 1 g - рег. № 9900248
Терцеф 2 g - рег. № 9900247

N003



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

Дата на първо разрешаване:

Терцеф 1 g - 16.08.1999 г.

Терцеф 2 g - 11.08.1999 г.

Дата на последно подновяване: 22.01.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.01.2021

