

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100822
Разрешение №	65939 05-07-2024
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтриаксон Панфарма 2 g прах за инжекционен разтвор.
Ceftriaxone Panpharma 2 g powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакон с прах за инжекционен разтвор.

Помощно вещество с известен ефект: натрий (166 mg на флакон)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Външен вид: бял или бледожълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефтриаксон 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.

Цефтриаксон може да се използва също и за:

- лечение на обостряния на хронична обструктивна белодробна болест при възрастни;
- лечение на дисеминирана лаймска борелиоза (ранна (стадии ii) и късна (стадии iii)) при възрастни и деца, включително новородени на възраст над 15 дни;
- за предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място;
- лечение на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция;
- лечение 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.

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



Необходимо е да се имат предвид официалните указания 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, чернодробната и бъбречната функция на пациента.

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

Възрастни и деца на възраст над 12 години (≥ 50 kg)

Дозировка на цефтриаксон*	Честота на приложение**	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 инфекция
		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 приложение на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

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

Показания при възрастни и деца над 12 години (≥ 50 kg), при които има нужда от специални схеми на приложение

Остър среден отит

Може да се приложи единична доза цефтриаксон от 1-2 g интрамускулно. Ограничени данни показват, че в случаи, когато пациентът е с тежко заболяване или с неуспешно предходно лечение, цефтриаксон може да е ефективен при приложение на доза от 1-2 g дневно интрамускулно в продължение на 3 дни.

Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място.

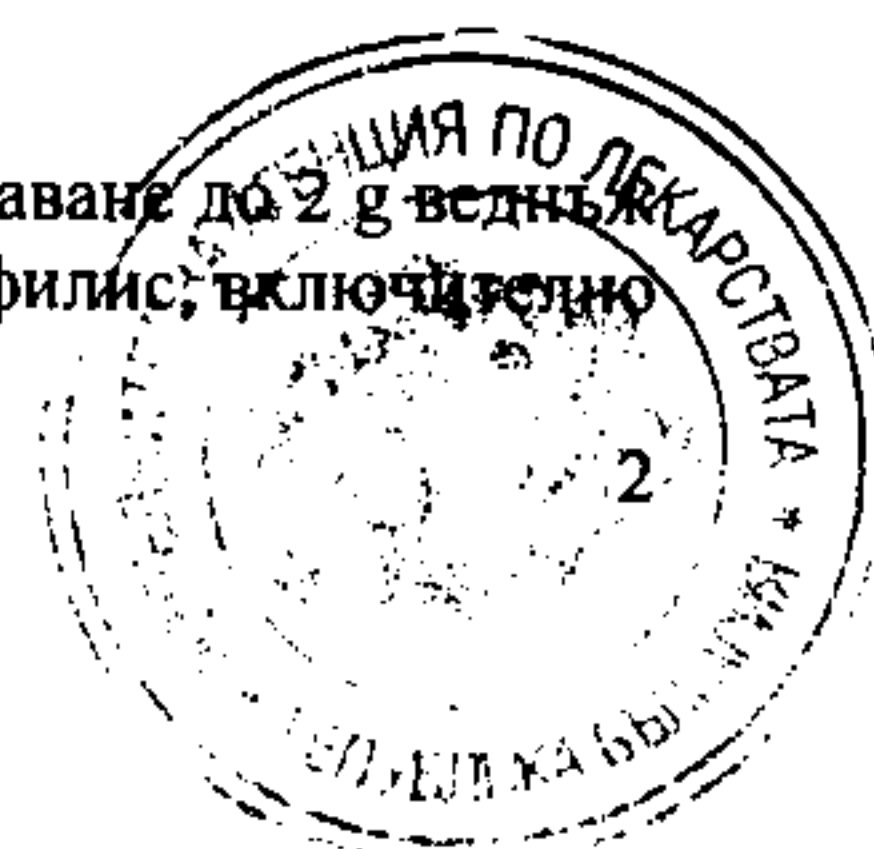
2 g като единична предоперативна доза.

Гонорея

500 mg интрамускулно като единична доза.

Сифилис

Препоръчителните дози обикновено са 500 mg - 1 g веднъж дневно, с повишаване до 2 g веднъж дневно при невросифилис, за 10-14 дни. Препоръките за дозировката при сифилис, включително



и невросифилис, се базират на ограничени данни. Трябва да се имат предвид националните или местните 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 местните указания.

Педиатрична популация

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

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

Дозировка на цефтриаксон*	Честота на приложение**	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 приложение на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

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

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

Остър среден отит

За начално лечение на остър среден отит може да се приложи единична доза цефтриаксон от 50 mg/kg интрамускулно. Ограничени данни показват, че в случаи, когато детето е с тежко заболяване или с неуспешно първоначално лечение, цефтриаксон може да е ефективен при приложение 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

Препоръчителни дози обикновено са 75 – 100 mg (макс. 4 g) веднъж дневно за 10-14 дни. Препоръките за дозировката при сифилис, включително и невросифилис, се базират на много ограничени данни. Трябва да се имат предвид националните или местните 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 местните указания.

Показания за новородени на възраст 0-14 дни, които имат нужда от специални схеми на приложение.



Новородени 0-14 дни

Цефтриаксон е противопоказан при недоносени новородени до 14 дни.

Дозировка на цефтриаксон*	Честота на приложение	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
		Лечение на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.
50 mg/kg	Веднъж дневно	Бактериален менингит
		Бактериален ендокардит

* При документирана бактериемия трябва да се обмисли приложение 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 приложение.

Остър среден отит

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

Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място.

20-50 mg/kg като единична предоперативна доза.

Сифилис

Препоръчителната доза обикновено е 50 mg/kg веднъж дневно за 10-14 дни. Препоръките за дозировката при сифилис, включително и невросифилис, се базират на много ограничени данни. Трябва да се имат предвид националните или местните указания.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната дозировка при пациенти в старческа възраст няма нужда от корекция, при условие, че бъбречната и чернодробната функция са задоволителни.

Пациенти с бъбречно увреждане

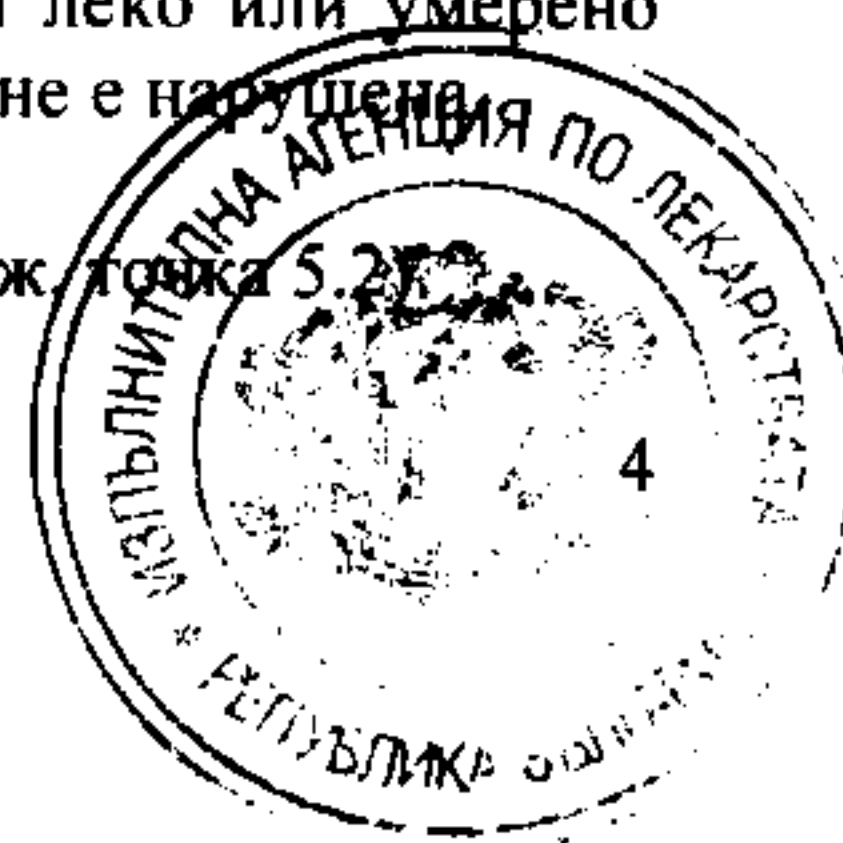
При пациенти с увредена бъбречна функция не е необходимо коригиране на дозата, ако чернодробната функция е нормална. Само в случаи на претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min) дневната доза не трябва да надвишава 2 g.

При пациенти на диализа не се налага допълнително приложение на доза след диализата. Цефтриаксон не се елиминира чрез перитонеална или хемодиализа. Препоръчително е стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност.

Пациенти с чернодробно увреждане

Наличните данни не показват необходимост от коригиране 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 (вж. точка 5.2).



Пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане

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

Продължителност на лечението

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

Начин на приложение

Интрамускулно приложение

Цефтриаксон може да се прилага чрез дълбоко интрамускулно инжектиране. 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.

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

Интравенозно приложение

Цефтриаксон 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. Интермитентната 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). 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 приложението трябва да е интравенозно.

Цефтриаксон е противопоказан при новородени (≤ 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 Ringer или на Hartmann), не трябва да се използват за разтваряне на 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 и 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 (вж. точки 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.

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

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към цефтриаксон, към други цефалоспорици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към други β – лактамни антибактериални средства (пеницилин, монобактами и карбапенеми);

Цефтриаксон е противопоказан при:

- Недоносени новородени до 14 дни*;
- Доносени новородени (до 28-дневна възраст):
 - с хипербилирубинемия, жълтеница или с хипоалбуминемия или ацидоза, защото при тези състояния е възможно свързването на билирубина да е нарушено*;
 - ако имат нужда (или се предполага, че ще имат нужда) от интравенозно приложение на калциеви продукти, или инфузии, съдържащи калций, поради риск от преципитация на цефтриаксон калциева сол (вж. точки 4.4, 4.8 и 6.2).

**In vitro* проучванията са показали, че цефтриаксон може да измести билирубин 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 противопоказанията на 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-лактамени антибиотици, и при цефтриаксон има съобщения за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Реакциите на свръхчувствителност могат също да прогресират до синдром на Кунис, сериозна алергична реакция, която може да доведе до миокарден инфаркт (вж. точка 4.8). В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с цефтриаксон трябва да се прекрати незабавно и да се приложат адекватни мерки. Преди да се започне лечение с цефтриаксон, трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефтриаксон, към други цефалоспорици или към други бета-лактамени антибиотици. Ако цефтриаксон се прилага при пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към други бета-лактамени средства, това трябва да става с повишено внимание.

Има съобщения за тежки кожни нежелани реакции (синдром на Stevens-Johnson или синдром на Lyell/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 не е известна (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с продукти, съдържащи калций

Докладвани са фатални реакции от образуване на цефтриаксон – калциеви преципитати в белите дробове и бъбреците при недоносени и доносени новородени на възраст под 1 месец. Най-малко в един от тези случаи приложението на цефтриаксон и калций-съдържащи разтвори е извършвано в различно време и в отделни инфузионни линии. В наличните научни данни няма съобщения за потвърдени интраваскуларни преципитати при пациенти от други възрастови групи, освен новородени, които са били третирани с цефтриаксон и калций -съдържащи разтвори или други калций-съдържащи продукти. *In vitro* проучвания демонстрират че при новородените има повишен риск от преципитация на цефтриаксон калций в сравнение с другите възрастови групи.

При пациенти от всяка възраст цефтриаксон не трябва да се смесва или прилага едновременно с калций-съдържащи интравенозни разтвори, дори когато се прилагат през отделни инфузионни



линии или на различни места на инфузия. Въпреки това, при пациенти на възраст над 28 дни цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций, могат да бъдат прилагани последователно един след друг, ако се използват инфузионни линии на различни места или ако инфузионните линии се подменят или се промиват добре с физиологичен разтвор между отделните инфузии, 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 инфузията на цефтриаксон, и инфузионните линии да се промиват между разтворите (вж. точка 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на цефтриаксон при новородени, кърмачета и деца са установени за дозировките, описани в точка 4.2. Проучванията са доказали, че цефтриаксон, подобно на някои други цефалоспорини, може да измести билирубина от серумния албумин.

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

Имуномедирана хемолитична анемия

Имуномедираната 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 е необходимо пълната кръвна картина да се изследва на редовни интервали.

Колит/свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми

При почти всички антибактериални средства, включително цефтриаксон, се съобщава за колит и псевдомембранозен колит, свързани 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 с появила се диария по време на или скоро след лечението с цефтриаксон (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекратяване на приложението на цефтриаксон и приложение на специфична терапия за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.

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

Тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност

При тежко бъбречно увреждане, съчетано с чернодробна недостатъчност, е препоръчително стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.2).

Взаимодействие със серологични изследвания



Може да се получи взаимодействие с тест на Coombs, тъй като цефтриаксон може да доведе до фалшиво положителни резултати от тестовете, включително и от тестовете за галактоземия (вж. точка 4.8).

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

Наличието на цефтриаксон може фалшиво да понижи изчислените стойности на кръвната захар, получени при някои системи за мониторинг на кръвната захар. Моля, вижте инструкциите за употреба за всяка система. При необходимост трябва да се използват алтернативни методи за тестване.

Натрий

Цефтриаксон Панфарма 2 g прах за инжекционен разтвор съдържа 166 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 8,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.“

Антибактериален 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 на 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 има 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 на цефтриаксон от 1 g или повече дневно. С особено внимание трябва да се подхожда при педиатричната популация. Такива преципитати изчезват след прекратяването на терапията с цефтриаксон. Рядко преципитатите от цефтриаксон-калций са свързани със симптоми. При пациенти със симптоми 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, има съобщения за случаи на панкреатит, вероятно свързан с жлъчна обструкция като етиологична причина (вж. точка 4.8). При повечето от тези пациенти са налице рискови фактори за холестаза и утаяване, например предхождащо лечение, тежко заболяване и тотално парентерално хранене. Не може да бъде изключена отключваща или подпомагаща роля на свързаната с приложението на цефтриаксон жлъчна преципитация.

Нефролитиаза

Има съобщения за случаи на нефролитиаза, която е обратима при прекратяване на приложението на цефтриаксон (вж. точка 4.8). При пациенти със симптоми 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.

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.

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Разредители, съдържащи калций, например разтвор на Ringer или Hartmann, не трябва да се използват за разтваряне на 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 и когато цефтриаксон се смеси с разтвори, съдържащи калций, в една и съща линия на интравенозна инфузия. Цефтриаксон не трябва да се прилага едновременно с интравенозни разтвори, съдържащи калций, включително инфузии, съдържащи калций, например 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, ако инфузионните линии се промиват добре между инфузиите със съвместима течност. *In vitro* проучвания с използване на плазма от възрастни и кръв от пълната връв на новородени показват, че при новородени има повишен риск от преципитация на 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 цефалоспирини. 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 хлорамфеникол и цефтриаксон. 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).

По време на лечение с цефтриаксон е възможно фалшиво позитивиране на теста на Coombs.

Неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати. Поради това е необходимо да се използват ензимни методи при определяне на глюкоза в урината по време на лечение с цефтриаксон.



Цефтриаксон, подобно на други антибиотици, може да предизвика фалшиво позитивни резултати от тестовете за галактоземия.

Не е наблюдавано влошаване на бъбречната функция след едновременно приложение 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

Съществуват ограничени клинични данни за употребата при бременни жени. Цефтриаксон преминава през плацентарната бариера. Проучванията върху животни не са показали 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 надвишава риска.

Кърмене

Ниски концентрации цефтриаксон се екскретират в кърмата, 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 сенсibiliзация 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 майката.

Фертилитет

Репродуктивните проучвания не са показали данни за нежелани реакции върху фертилитета при мъжки и 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 бъдат внимателни при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции на 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 на нежеланите реакции 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфекстации		Генитална гъбична инфекция	Псевдомембрано зен колит ^б	



Реакции от страна на сърдечно-съдовата система				Синдром на Кунис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия Левкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Коагулопатия		Хемолитична анемия ⁶ Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок Анафилактична реакция Анафилктоидна реакция Свръхчувствителност ⁶ Реакция на Jarisch-Herxheimer (с неизвестна честота) (вж. точка 4.4).
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност	Енцефалопатия	Гърч
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ⁶ Кашави изпражнения	Гадене Повръщане	Бронхоспазъм	Панкреатит ⁶ Стоматит Глосит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими			Преципитация в жлъчния мехур ⁶ Керниктер Хепатит ⁶ Холестатичен хепатит ^{6,8}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Пруритус	Уртикария	Синдром на Stephens-Johnson ⁶ Токсична епидермална некролиза ⁶ Еритема мултиформе Остра генерализирана ексантема Пурпулза



				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 Coombs ⁶ Фалшиво положителен тест за галактоземия ⁶ Фалшиво положителни неензимни методи за определяне на глюкоза ⁶

⁴ Въз основа на постмаркетингови съобщения. Тъй като тези реакции се съобщават доброволно от популацията с несигурен размер, не е възможно надеждно да се оцени тяхната честота, която по тази причини се категоризира като неизвестна.

⁶ Вж. точка 4.4

⁸ Обикновено обратим при прекратяване на цефтриаксон.

Описание на избрани нежелани реакции

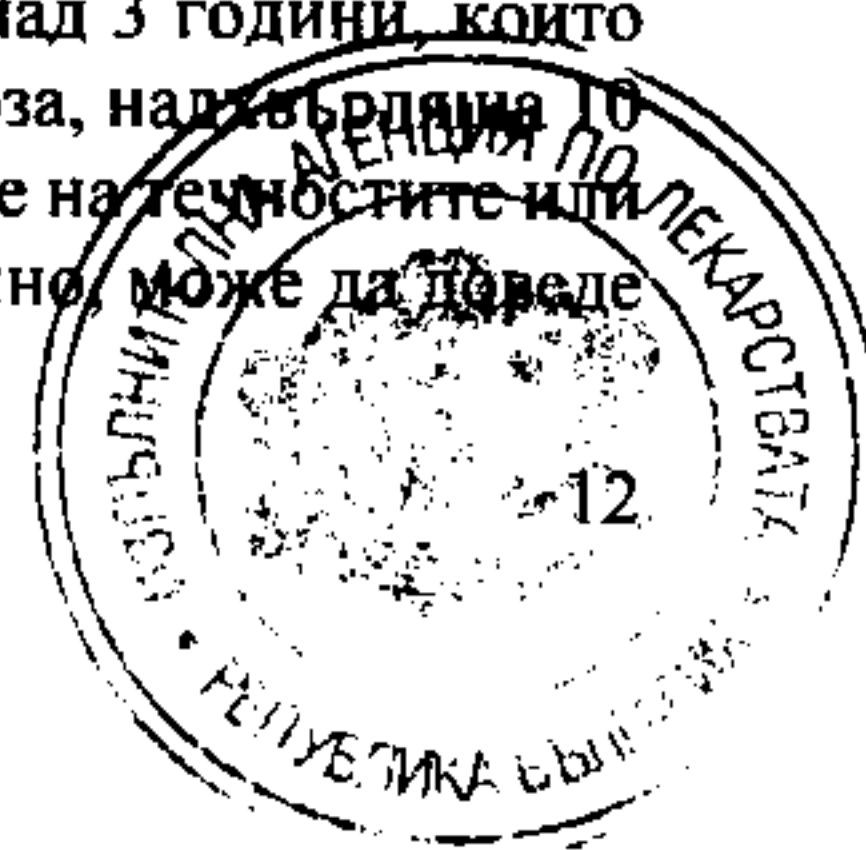
Инфекции и инфестации

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. Преципитатите от цефтриаксон калциева сол са наблюдавани в белите дробове и бъбреците *post mortem*. 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. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Има съобщения за случаи на преципитати в бъбреците предимно при деца над 3 години, които са лекувани с високи дневни дози (напр. ≥ 80 mg/kg дневно) или при обща доза, надхвърляща 10 g цефтриаксон и при които е имало други рискови фактори (напр. ограничение на течностите или постелен режим). Това събитие може да е симптоматично или асимптоматично, може да доведе



до бъбречна недостатъчност и анурия и е обратимо след прекратяване на лечението с цефтриаксон (вж. точка 4.4).

Наблюдавана е преципитация на калциеви соли на цефтриаксон в жлъчния мехур главно при пациенти, лекувани с по – висока от препоръчаната стандартна доза. Проспективни проучвания са показали вариабилна честота на преципитация при интравенозно приложение при деца – над 30 % в някои проучвания. Честотата изглежда е по-ниска при бавна инфузия (20-30 минути). Този ефект обикновено е асимптоматичен, като в редки случаи преципитацията е придружена с клинични симптоми като болка, гадене и повръщане. В тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Преципитацията обикновено е обратима при 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При предозиране могат да възникнат симптоми като гадене, повръщане и диария. Концентрация на цефтриаксон може да се намали чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Няма специфичен антидот. Лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, цефалоспорины трета генерация, АТС код: J01DD04

Механизъм на действие

Цефтриаксон инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена след прикрепване към пеницилин-свързващите протеини (РВР). 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;
- Непропускливост на външната мембрана при Грам-отрицателни микроорганизми;
- Бактериални ефлуксни помпи.

Прагови стойности при тестване за чувствителност

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

Патоген	Тест с разреждане (MIC, mg/l)
---------	-------------------------------



	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	а.	а.
<i>Streptococcus spp.</i> (групи А,В,С и G)	б.	б.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^a$	> 2
<i>Streptococcus</i> от групата Viridans	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^a$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^{aг}$	$> 0,12$
Несвързан с вид	$\leq 1^г$	> 2

а. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към цефокситин.

б. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към пеницилин.

в. Изолатите с МИС на цефтриаксон над прагова 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 определени щамове, поради което е желателно ползването на локалните данни за резистентност, особено при третиране на тежките инфекции. При необходимост, когато местната честота на резистентност е такава, че се поставя под съмнение ползата от лекарствения продукт, трябва да се потърси експертно мнение.

Обичайно чувствителни микроорганизми

Грам – положителни аероби

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни) £

Коагулаза–негативни стафилококи (метицилин-чувствителни) £

Streptococcus pyogenes (Група А)

Streptococcus agalactiae (Група Б)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus от групата Viridans

Грам – отрицателни аероби

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhea

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Treponema pallidum

Видове, при които може да има проблем с придобита резистентност

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 с присъща резистентност

Грам – положителни аероби

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Грам – отрицателни аероби

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Анаероби

Clostridium difficile

Други

Chlamydia spp.
Chlamidophylia 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

Интрамускулно приложение

След интрамускулно инжектиране средните пикови плазмени нива на цефтриаксон са приблизително половината 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.

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

Интравенозно приложение



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.

Разпределение

Обемът на разпределение на цефтриаксон е 7-12 l. Концентрации много над минималните инхибиторни концентрации за повечето приложими патогени могат да се открият в тъканите, включително бели дробове, сърце, жлъчни пътища/черен дроб, сливици, средно ухо, носна лигавица, кости, и в цереброспинална течност, плеврална течност, както и в простатна и синовиалната течност. При многократно приложение се наблюдава 8-15 % повишение на средната пикова плазмена концентрация (C_{max}); стационарно състояние се достига в повечето случаи в рамките на 48-72 часа в зависимост от пътя на приложение.

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. Пиковите 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 плазмени концентрации по – ниски от 100 mg/l. Свързването е насищавемо, 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, а се превръща в неактивни метаболити от чревната флора.

Елиминиране

Плазменият клирънс на общия цефтриаксон (свързан и несвързан) е 10-22 ml/min. Бъбречния клирънс е 5-12 ml/min. 50-60 % от цефтриаксон се екскретира непроменен в урината, основно чрез гломерулна филтрация, докато 40 – 50 % се екскретират непроменени в жлъчката. Елиминационния полуживот на общия цефтриаксон при възрастни е около 8 часа.

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 бъбречния клирънс, получаващо се в резултат на намаляване на свързването с протеините и съответно увеличение на бъбречния клирънс на общия цефтриаксон.

При пациенти с чернодробно увреждане елиминационния полуживот на цефтриаксон не се удължава вследствие на компенсаторното увеличение на бъбречния клирънс. Това 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 разпределението паралелно на това на общия клирънс.



Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст над 75 години средният елиминационен полуживот е увеличен около 2-3 пъти в сравнение с този при по – младите 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 намалена гломерулна филтрация и променено 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 възрастни.

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 пропорционално с дозата. Нелинейността се дължи на сатурацията на свързването с плазмените протеини и за това се наблюдава за общия плазмен цефтриаксон, а не за свободния (несвързан) цефтриаксон.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Като и при други бета-лактами, индексът фармакокинетика-фармакодинамика, показващ най-добрата корелация с *in vivo* ефикасността, е процентът от интервала на дозиране, в който концентрацията на несвързано лекарство остава над минималната инхибиторна концентрация (MIC) на цефтриаксон за отделни 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

Няма

6.2 Несъвместимости

Разтворите, съдържащи цефтриаксон не трябва да се смесват или прибавят към други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. По-специално за разтваряне на цефтриаксон или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение не трябва да се използват разредители, съдържащи калций (напр. разтвор на Ringer и Hartmann), защото може да се образува преципитат. Цефтриаксон не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с разтвори, съдържащи калций, включително разтвори за тотално парентерално хранене (вж. точка 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

По литературни данни цефтриаксон е несъвместим е с амсакрин, ванкомицин и аминогликозиди.

6.3 Срок на годност

3 години



След разтваряне

Препоръчва се употребата на прясно приготвени разтвори.

Продължителността и условията на съхранение след приготвянето на разтвора са изцяло отговорност на потребителя. Въпреки това, приготвеният разтвор запазва ефикасността си в продължение на 12 часа при температура под 25 °C и в продължение на 24 часа при температура между 2 °C и 8 °C. Цветът на приготвения разтвор може да варира от бледо жълто до кехлибарено жълт при тези условия на съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди отваряне

Да се съхранява при температура под 30 °C.

Да се пази от светлина и влага.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,386 g прах във флакон от безцветно стъкло (тип III) с хлоробутилова капачка и алуминиева обкатка.

Кутии с 1 или 10 флакона.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Концентрация за интравенозна инжекция: 100 mg/ml.

Концентрация за интравенозна инфузия: 50 mg/ml.

За допълнителна справка, вижте точка 4.2.

Начин на приготвяне

Препоръчва се употребата на прясно приготвени разтвори. Те запазват активността си за 12 часа при температура под 25 °C и за 24 часа при температура между 2 °C и 8 °C .

Цефтриаксон не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други лекарствени продукти, освен с 1,06 % ВР разтвор на лидокаинов хидрохлорид (само за интрамускулно приложение).

Интрамускулна инжекция

1 g цефтриаксон се разтваря в 3,5 ml 1,06 % ВР разтвор на лидокаинов хидрохлорид. Разтворът се прилага дълбоко интрамускулно. Препоръчва се на едно място да не се прилага повече от 1 g цефтриаксон. Ако дозата е по-голяма от 1 g, се препоръчва да се раздели и да бъде приложена на различни места.

Приготвените с лидокаин разтвори на цефтриаксон не трябва да се прилагат интравенозно!

Интравенозна инжекция

1 g цефтриаксон се разтварят в 10 ml вода за инжекции. Инжектира се бавно за 2-4 минути директно във вената или през тръбичката за интравенозна инфузия.

Интравенозна инфузия

2 g цефтриаксон се разтварят в 40 ml вода за инжекции или в 40 ml от следните несъдържащи калций, разтвори:



- 0,9 % натриев хлорид за инжектиране;
- 0,45 % натриев хлорид + 2,5 % разтвор на глюкоза;
- 5 % разтвор на глюкоза;
- 6 % декстран в 5 % разтвор на декстроза;
- 6-10 % хидроксиетилово нишесте.

Инфузията трябва да продължи поне 30 минути.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PANPHARMA Laboratories
Z.I. du Clairay – Luitré
35133 FOUGERES,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20100822

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

Дата на първо разрешаване: 11.12.2010

Подновяване на разрешението за употреба: 04.12.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2024 г.

