

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030300
Разрешение №	6535624-04-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтриаксон-Чайкафарма 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Ceftriaxon-Tchaikapharma 1 g powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефтриаксон-Чайкафарма 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Всеки флакон съдържа 1 g цефтриаксон (ceftriaxone) под формата на натриева сол.

Помощно вещество с известно действие:

Цефтриаксон-Чайкафарма съдържа приблизително 83 mg (3,6 mmol) натрий за всеки грам цефтриаксон.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Безцветен стъклен флакон, съдържащ почти бял до жълтеникав кристален 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:

- За лечение на обостряния на хронична обструктивна белодробна болест при възрастни;
- За лечение на дисеминирана Лаймска борелиоза [ранна (стадий II) и късна (стадий III)] при възрастни и деца, включително новородени на възраст от 15 дни нагоре;
- За предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място;
- При лечението на пациенти с фебрилна неутропения, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция;
- При лечението на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе, или се подозира, че е свързана с някоя от тях.



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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата зависи от тежестта, чувствителността, мястото и вида на инфекцията, както и от възрастта, 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 прилагане на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

Възрастни и деца над 12 години с телесно тегло ≥ 50 kg

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

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

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

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

Остър среден отит

Може да се приложи единична доза цефтриаксон 1-2 g интрамускулно.

Ограничени данни показват, че в случаи, когато пациентът е с тежко заболяване или предходното лечение не е било успешно, цефтриаксон може да е ефективен при прилагане в доза 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 като единична доза интрамускулно.

Сифилис

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

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

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

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

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

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

Остър среден отит

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

Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място



50-80mg/kg като единична предоперативна доза.

Сифилис

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

Новородени 0-14 дни

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

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

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

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

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

Остър среден отит

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

Предоперативна профилактика на инфекции на оперативното място

20-50 mg/kg като единична предоперативна доза.

Сифилис

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



Продължителност на лечението

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

Хора в старческа възраст

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Наличните данни не показват необходимост от корекция на дозата при леко или умерено нарушение на чернодробната функция, при условие че бъбречната функция не е нарушена.

Няма данни от проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция няма нужда от редуциране на дозата на цефтриаксон, при условие че чернодробната функция не е нарушена. Само в случаи на претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min}$) дозировката на цефтриаксон не трябва да надвишава 2 g дневно.

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

Пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане

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

Начин на приложение

Интрамускулно приложение Цефтриаксон-Чайкафарма 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). Трябва да се вземе предвид информацията в кратката характеристика на лидокаин.

Интравенозно приложение

Цефтриаксон-Чайкафарма 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. Интермитентна интравенозна инжекция трябва да се прилага в продължение на 5 минути за препоръчване в по-големи вени. Интравенозни дози от 50 mg/kg или по-големи при кърмачета и деца до 12-годишна възраст трябва да се прилагат чрез инфузия. При новородени интравенозните дози трябва да се прилагат в продължение на 60 минути за намаляване на потенциалния риск от билирубинова енцефалопатия (вж. точки 4.3 и 4.4). Интрамускулното приложение трябва да се има предвид, когато приложението по интравенозен път не е възможно или е по-неподходящо за пациента. При дози над 2 g е необходимо интравенозно приложение.

Цефтриаксон е противопоказан при новородени (≤ 28 дни), ако имат нужда (или са очаквани 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 флаконите с цефтриаксон или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение, защото може да се образува преципитат. Преципитация на цефтриаксон-калций може да се получи 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. точка 4.3, 4.4 и 6.2).

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

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

4.3 Противопоказания

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

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

Цефтриаксон е противопоказан при:

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

Доносени новородени (до 28-дневна възраст):

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

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

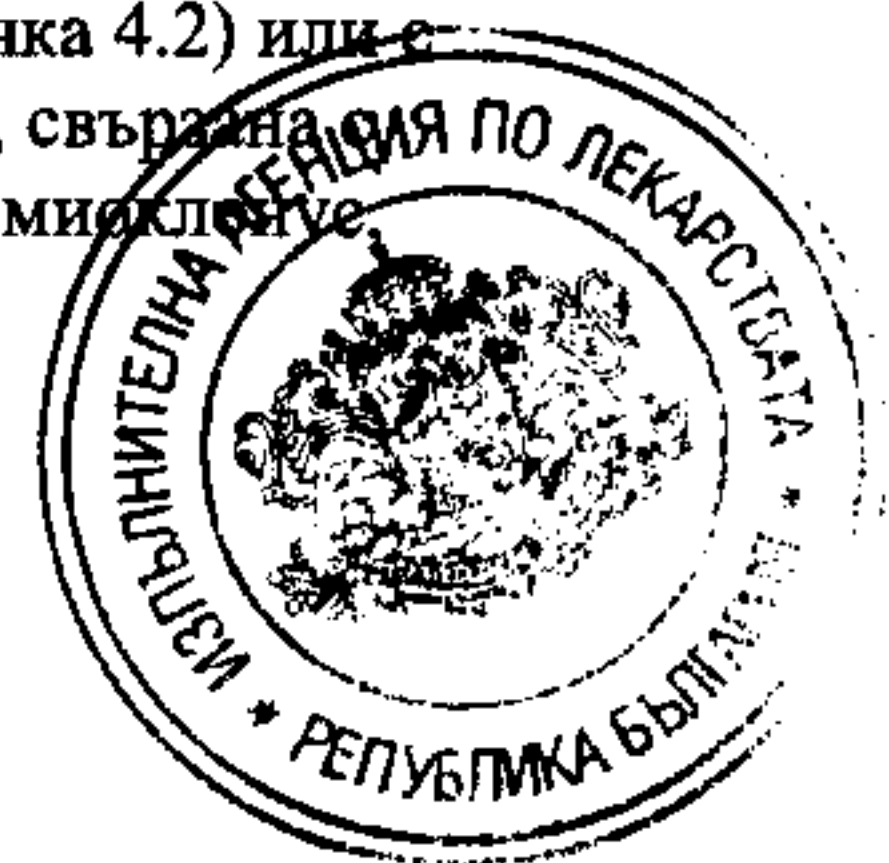
Преди интрамускулно инжектиране на цефтриаксон трябва да се изключат противопоказания за лидокаин, когато като разтворител се използва разтвор на лидокаин (вж. точка 4.4). Вижте информацията в кратката характеристика на лидокаин, особено противопоказанията.

Разтворите на цефтриаксон, съдържащи лидокаин, не трябва никога да се прилагат интравенозно.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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, мускулни конвулсии), трябва да се обмисли прекратяване на приема на цефтриаксон.



Реакции на свръхчувствителност

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

Тежки кожни нежелани реакции (синдром на 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 обаче не е известна (вж. точка 4.8).

Реакция на Jarisch-Herxheimer (JHR)

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

Взаимодействие с продукти, съдържащи калций

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

При пациенти на всяка възраст цефтриаксон не трябва да се смесва или прилага едновременно с интравенозни разтвори, съдържащи калций, дори през различни инфузионни линии или на различни места на инфузия. Въпреки това, при пациенти на възраст над 28 дни цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций, могат да се прилагат последователно един след друг, ако се използват инфузионни линии на различни места или ако инфузионните линии се подменят или се промиват добре между отделните инфузии с физиологичен разтвор, за да се избегне преципитация. При пациенти, които се нуждаят от непрекъсната инфузия на разтвори за totally 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 totally парентерално хранене и цефтриаксон могат да се прилагат едновременно, но през различни инфузионни линии на различни места. Като друг вариант инфузията на разтвора за totally парентерално хранене може да се спре за периода на инфузия на цефтриаксон, и инфузионните линии да се промият между разтворите (вж. точки 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

Педиатрична популация



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

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

Имуномедирана хемолитична анемия

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

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

Дългосрочно лечение

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

Колит/свърхростеж на нечувствителни микроорганизми

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

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

Тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност

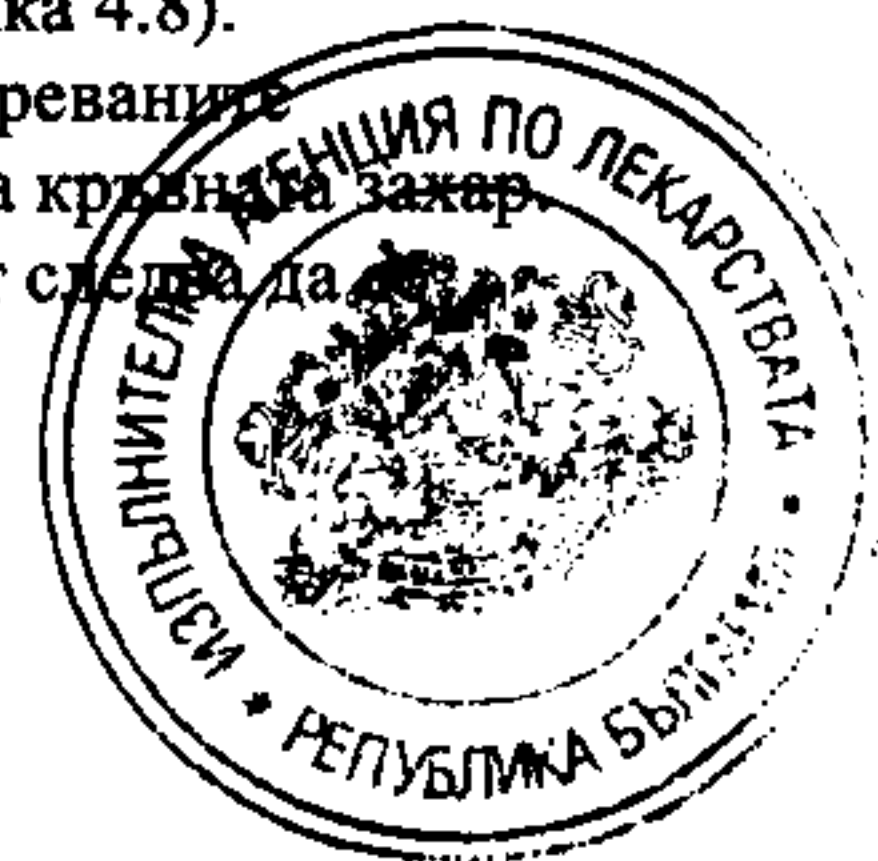
При тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност е препоръчително стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.2).

Взаимодействие със серологични изследвания

Може да се получи взаимодействие с тестове на Coombs, тъй като Цефтриаксон-Чайкафарма може да доведе до фалшивоположителни резултати от тестовете. Цефтриаксон-Чайкафарма може да доведе и до фалшивоположителни резултати от тестовете за галактоземия (вж. точка 4.8).

Неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшивоположителни резултати. Определянето на глюкоза в урината по време на лечение с Цефтриаксон-Чайкафарма трябва да се извършва с ензимни методи (вж. точка 4.8).

Наличието на цефтриаксон може да доведе до фалшиво намаляване на измерваните стойности на кръвната захар, получени при някои системи за мониторинг на кръвната захар. Моля, вижте инструкциите за употреба за всяка система. При необходимост следва да използват алтернативни методи за измерване.



Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 82,9 mg натрий на 1 g флакон, които са еквивалентни на 4,15% 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 за лидокаин, предупрежденията и друга приложима информация, посочена в кратката характеристика на лидокаин (вж. точка 4.3). Разтворът на лидокаин никога не трябва да се прилага интравенозно.

Холелитиаза

Когато при ултразвуково изследване се наблюдават сенки, трябва да се 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 цефтриаксон 1 g или повече дневно. С особено внимание трябва да се подхожда при педиатричната популация. Такива преципитати изчезват след прекратяване на терапията с цефтриаксон. Рядко преципитатите от цефтриаксон-калций са свързани със симптоми. В симптоматични случаи се препоръчва нехирургично лечение и лекарят трябва да обмисли прекратяване на лечението с цефтриаксон въз основа на оценка на конкретното съотношение полза/риск (вж. точка 4.8).

Холестаза

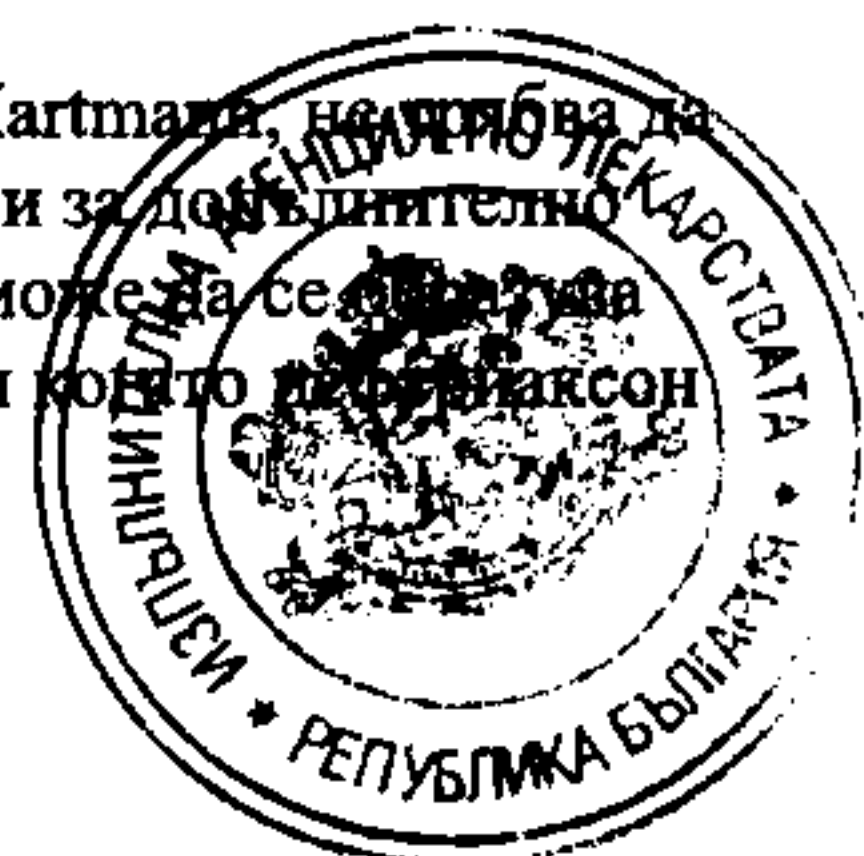
При пациенти, лекувани с Цефтриаксон-Чайкафарма, са съобщавани случаи на панкреатит с възможна жлъчна обструкция като етиологична причина (вж. точка 4.8). При повечето пациенти са налице рискови фактори за холестаза и утаяване, напр. предшестващо лечение, тежко заболяване и тотално парентерално хранене.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

Нефролитиаза

Има съобщения за случаи на нефролитиаза, която е обратима при прекратяване на цефтриаксон (вж. точка 4.8). В симптоматични случаи трябва да се извърши ултразвуково изследване. Употребата при пациенти с анамнеза за нефролитиаза или с хиперкалциурия трябва да се обмисли от лекаря въз основа на оценка на конкретното съотношение полза/риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Разредители, съдържащи калций, например разтвори на Ringer или на Hartmann, не трябва да се използват за разтваряне на флаконите с Цефтриаксон-Чайкафарма или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение, защото може да се образува преципитат. Преципитация на цефтриаксон-калций може да се получи и когато цефтриаксон



се смеси с разтвори, съдържащи калций в една и съща линия за интравенозна инфузия. Цефтриаксон не трябва да се прилага едновременно с интравенозни разтвори, съдържащи калций, включително инфузии, 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 на възрастни и на новородени от кръв от пъпната връв показват, че при новородените 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 антивитамин К и риска от кървене. Препоръчва се често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), като дозировката на лекарството с ефект на антивитамин К се коригира съответно както по време, така и след лечение с цефтриаксон (вж. точка 4.8).

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

В едно *in vitro* проучване са наблюдавани антагонистични ефекти при комбинация на 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).

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

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

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

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

Едновременното приложение на пробенецид не редуцира елиминирането на цефтриаксон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Цефтриаксон се екскретира в кърмата в ниски концентрации, но при терапевтични дози на цефтриаксон не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Въпреки това трябва да се изключи риск от диария и гъбична инфекция на лигавиците. Възможността за



сенсibilизация трябва да се има предвид. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с цефтриаксон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

За класификация на честотата е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$)

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

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна Честота ^a
Инфекции и инфестации		Генитална гъбична инфекция	Псевдомембранозен колит ^b	Суперинфекция ^b
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия Левкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Коагулопатия		Хемолитична анемия ^b Агранулоцитоза
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок Анафилактична реакция Анафлактоидна реакция Свръхчувствителност ^b Реакция на Jarisch-Herxheimer (вж. точка 4.4).
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност	Енцефалопатия	Гърч
Нарушения на ухото и лабиринта				Систингит
Респираторни,			Бронхоспазм	



гърдни и медиастинални нарушения				
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^б Кашави изпражнения	Гадене Повръщане		Панкреатит ^б Стоматит Глосит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими			Преципитация в жлъчния мехур ^б Керниктер Хепатит ^в Холестатичен хепатит ^{б,в}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Пруритус	Уртикария	Синдром на Stevens- Johnson ^б Токсична епидермална некролиза ^б Еритема мултиформе Остра генерализирана екзантемна пустулоза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия Глюкозурия	Олигурия Бъбречна преципитация (обратима)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Флебит Болка на мястото на инжектиране Пирексия	Оток Втрисане	
Изследвания		Повишен креатинин в кръвта		Фалшивоположителен тест на Coombs ^б Фалшивоположителен тест за галактоземия ^б Фалшивоположителни неензимни методи за определяне на глюкоза ^б

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

^б (вж. точка 4.4)

^в Обикновено обратим при прекратяване на цефтриаксон.

Инфекции и инфестации

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

Преципитация на цефтриаксон-калций

Редки, тежки и в някои случаи – фатални нежелани реакции, са съобщавани при недоносени и доносени новородени (на възраст < 28 дни), лекувани с интравенозен цефтриаксон-калций. Преципитати от цефтриаксон-калциева сол са наблюдавани в белите дробове и бъбреците *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 преципитация на цефтриаксон в пикочните пътища, главно при деца, които са лекувани или с високи дневни дози (напр. ≥ 80 mg/kg/ден или с общи дози, превишаващи 10 грама) и при които има други рискови фактори (напр. дехидратация, постелен режим). Това събитие може да е симптоматично или асимптоматично, може да доведе до бъбречна недостатъчност и анурия и е обратимо при прекратяване на цефтриаксон (вж. точка 4.4).

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

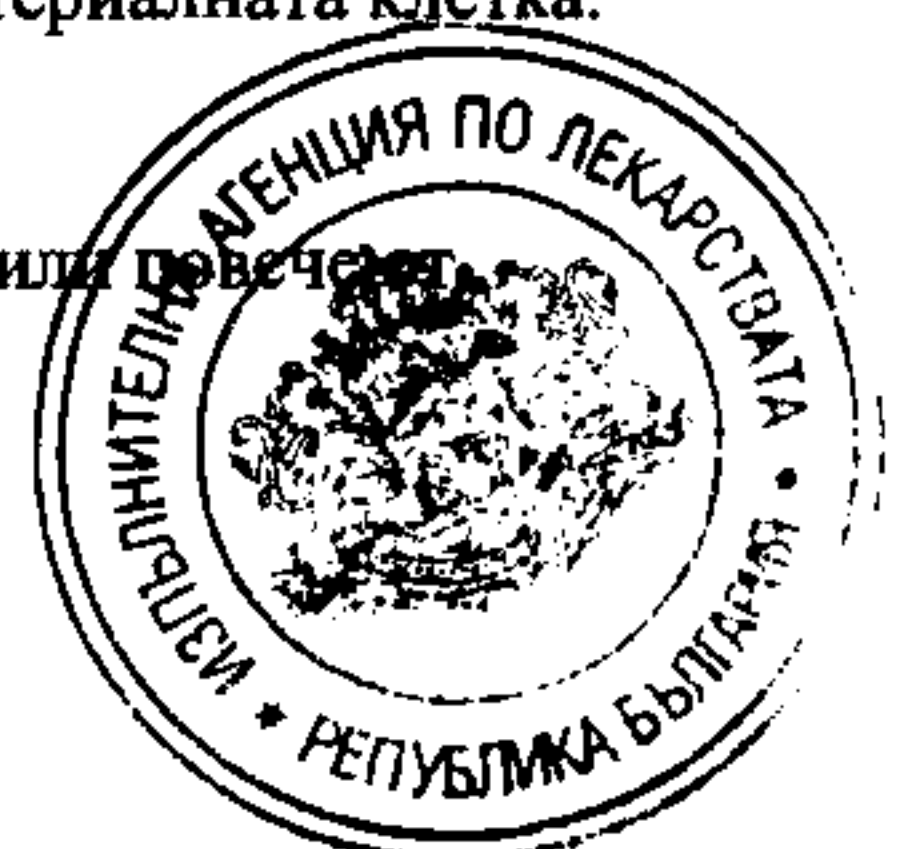
Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, трета генерация цефалоспорины, АТС код: J01DD04

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

Патоген	Тест с разреждане (MIC, mg/l)	
	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	^a .	^a .
<i>Streptococcus spp.</i> (Групи А, В, С и G)	^b .	^b .
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^a$	> 2
<i>Streptococcus</i> от група Viridans	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^b$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^b$	$> 0,12$
Несвързан с вид	$\leq 1^c$	> 2

^a. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към цефокситин.

^b. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към пеницилин.

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

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

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

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

Обикновено чувствителни видове
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни) [£] Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни) [£] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група Б) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> от група Viridans <u>Грам-отрицателни аероби</u>



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

Видове, за 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.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към цефтриаксон

+ Честота на резистентност > 50% в най-малко един регион

% ESBL-продуциращите щамове са винаги резистентни

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Интрамускулно приложение

След интрамускулно инжектиране средните пикови плазмени нива на цефтриаксон са приблизително наполовина на наблюдаваните след интравенозно приложение на еквивалентна доза. Максималната плазмена концентрация след единична доза от 1 g интрамускулно е около 81 mg/l и се достига 2-3 часа след приложение.

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

Интравенозно приложение

След интравенозно приложение в болус 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 250mg/l.

Разпределение

Обемът на разпределение на цефтриаксон е 7-12 l. Концентрации много над минималните инхибиторни концентрации на повечето приложими патогени могат да се открият в тъканите, включително белите дробове, сърцето, жлъчните пътища/черния дроб, сливиците, средното ухо и носната лигавица, в костите и в цереброспиналната, плевралната, простатната 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 прилагане.

Проникване в конкретни тъкани

Цефтриаксон прониква в менингите. Проникването е най-голямо, когато менингите са възпалени. Средни пикови концентрации на цефтриаксон в ликвора при пациенти с бактериален менингит се съобщават със стойности до 25% от плазмените нива в сравнение с 2% от плазмените нива при пациенти с невъзпалени менинги. Пикови концентрации на цефтриаксон в цереброспиналната течност се достигат приблизително 4-6 часа след интравенозно инжектиране. Цефтриаксон преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата в ниски концентрации (вж. точка 4.6).

Свързване с протеини

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

Биотрансформация



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

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 екскретира непроменен в урината, основно чрез гломерулна филтрация, докато 40-50 % се екскретират непроменени в 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 фармакокинетиката на цефтриаксон се променя минимално с леко удължаване на полуживота (по-малко от двукратно), дори при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция.

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

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

Хора в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

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

Линейност/нелинейност

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

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Както при други бета-лактами, индексът фармакокинетика-фармакодинамика, изразен най-добре, е процентът от интервала на дозиране, който



концентрацията на несвързано лекарство остава над минималната инхибиторна концентрация (MIC) на цефтриаксон за отделните таргетни видове (т.е. %T > MIC).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Въз основа на данни от литературата цефтриаксон не е съвместим с амсакрин, ванкомицин, флуконазол и аминогликозиди.

Разтвори, съдържащи цефтриаксон, не трябва да се смесват или да се прибавят към други средства, с изключение на посочените в точка 6.6. По-специално за разтваряне на флаконите с цефтриаксон или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение не трябва да се използват разредители, съдържащи калций (напр. разтвор на Ringer и на 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).

Ако е предвидено лечение с комбинация от друг антибиотик и Цефтриаксон-Чайкафарма, приложението не трябва да се извършва в същата спринцовка или в същия инфузионен разтвор.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 3 години.

Разтворите на цефтриаксон запазват химическата и физическата си стабилност в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник (2-8°C).

От микробиологична гледна точка е желателно разтворите да се прилагат веднага след приготвянето им. Ако не се използват незабавно, времето и условията на съхранение на готовите разтвори преди прилагането им са отговорност на потребителя и не трябва да е по-дълго от посоченото по-горе време, за което разтворите запазват стабилността си за употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка. За условията на съхранение на разредения продукт виж раздел 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Цефтриаксон-Чайкафарма 1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор

Съглени флакони тип III Ph.Eur от 15 ml с бромобутилова запушалка и алуминиева капачка, съдържащи стерилеи прах, еквивалентен на 1 g цефтриаксон.

Опаковки от 10 флакона, 95 флакона и 100 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Концентрации за интравенозно инжектиране: 100 mg/ml.

Концентрации за интравенозна инфузия: 50 mg/ml.

(За допълнителна информация моля, направете справка в точка 4.2).

Приготвяне на инжекционния и инфузионния разтвор

Препоръчва се прилагането на прясно приготвени разтвори. За условията на съхранение на разределения продукт виж раздел 6.3.

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

Инфузионната линия трябва да се промива след всяко приложение.

За интравенозно инжектиране: 1 g цефтриаксон се разтварят в 10 ml вода за инжекции.

Инжекциите трябва да се прилагат в продължение на 5 минути, директно във вени или през система за интравенозна инфузия.

За интрамускулно инжектиране: 1 g цефтриаксон се разтваря в 3,5 ml 1% разтвор на Лидокаинов хидрохлорид. Разтворът се прилага дълбоко интрамускулно. Дози над 1 g трябва да се разделят и инжектират на повече от едно място.

Обемът на заместване на 1 g Цефтриаксон-Чайкафарма е 0,71 ml във вода за инжекции и 1% разтвор на лидокаин хидрохлорид. Когато се добавят 10 ml вода за инжекции, крайната концентрация на приготвения разтвор е 93,37 mg/ml. Когато се добавят 3,5 ml 1% разтвор на лидокаин хидрохлорид, крайната концентрация на приготвения разтвор е 237,53 mg/ml.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

бул. “Г. М. Димитров” № 1,

гр. София 1172, България

тел.: 02/962 54 54

факс: 02/960 37 03

e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20030300



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

Дата на първо разрешаване за употреба: 08.05.2003

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 03.07.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2024

