

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтриаксон Тенамид 500 mg прах за инжекционен разтвор
Ceftriaxone Tenamyd 500 mg powder for solution for injection

Цефтриаксон Тенамид 1000 mg прах за инжекционен разтвор
Ceftriaxone Tenamyd 1000 mg powder for solution for injection

Цефтриаксон Тенамид 2000 mg прах за инжекционен разтвор
Ceftriaxone Tenamyd 2000 mg powder for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Клинична характеристика на продукта Приложение I	
№	2018029/30/31
Регистрационен №	62863-5
Валидност	19-05-2025

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 597 mg цефтриаксон натрий (*ceftriaxone sodium*), еквивалентен на 500 mg цефтриаксон (*ceftriaxone*)

Цефтриаксон Тенамид 500 mg съдържа приблизително 1,8 mmol (41,4 mg) натрий.

Всеки флакон съдържа 1195 mg цефтриаксон натрий (*ceftriaxone sodium*), еквивалентен на 1000 mg цефтриаксон (*ceftriaxone*)

Цефтриаксон Тенамид 1000 mg съдържа приблизително 3,6 mmol (82,8 mg) натрий.

Всеки флакон съдържа 2390 mg цефтриаксон натрий (*ceftriaxone sodium*), еквивалентен на 2000 mg цефтриаксон (*ceftriaxone*)

Цефтриаксон Тенамид 2000 mg съдържа приблизително 7,2 mmol (165,6 mg) натрий.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Почти бял или жълтеникав, слабо хигроскопичен, кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Бактериален менингит.

Пневмония, придобита в обществото.

Пневмония, придобита в болница.

Остър среден отит.

Интраабдоминални инфекции.

Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит).

Инфекции на костите и ставите.

Усложнени инфекции на костите, кожата и меките тъкани.

Гонорея.

Сифилис.

Бактериален ендокардит.

Цефтриаксон Тенамид може да се използва:

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



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

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 вземат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

Дози 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	Пневмония, придобита в болница
		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 на 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 местни указания.

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

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

Педиатрична популация

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

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

Дози 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
		Пневмония, придобита в болница
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 Тенамид 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 Тенамид може



да е ефективен при прилагане на интрамускулна доза от 50 mg/kg дневно в продължение на 3 дни.

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

Сифилис

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

Дисеминирана Лаймска борелиоза (ранна [стадий II] и късна [стадий III])
50-80 mg/kg веднъж дневно за 14-21 дни. Препоръчителната продължителност на лечение е различна и трябва да се имат предвид националните или местни указания.

Новородени 0-14 дни

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

Дози 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
		Пневмония, придобита в болница
		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 прилагане на дози на горната граница на препоръчителния диапазон.

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

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

Остър среден отит

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

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

Сифилис

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



Продължителност на лечението

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

Старческа възраст

Препоръчителните дози 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

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

Ако като разтворител се използва лидокаин, полученият разтвор никога не трябва да се прилага интравенозно (вж. точка 4.3).

Цефтриаксон Тенамид 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).

Разтвори, съдържащи калций (напр. разтвор на Рингер или на Хартман), не трябва да се използват за разтваряне на флаконите с цефтриаксон или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение, защото може да се образува преципитация. 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 Тенамид 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 цефалоспорини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Цефтриаксон е противопоказан при:

- Преждевременно родени до постменструална възраст 41 седмици (гестационна възраст + календарна възраст);
- Доносени новородени (до 28 дневна възраст)
 - с хипербилирубинемия, жълтеница или които имат хипоалбуминемия или ацидоза, защото това са състоянията, при които е възможно да се наруши свързването на билирубина*
 - ако се изисква (или се предполага, че ще се изисква) интравенозно лечение с калций или калций-съдържащи инфузии, поради риск от образуване на цефтриаксон-калциеви преципитати (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 прилагане на цефтриаксон, когато за разтворител се използва лидокаин, трябва да се изключат възможните противопоказания за лидокаин (вж. точка 4.4).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибиотици, има съобщения за сериозни и понякога с летален изход 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 случаи на тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с цефтриаксон трябва да се прекрати незабавно и да се приложат адекватни спешни мерки. Преди започването на лечение трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефтриаксон, към други цефалоспорини или към друг вид бета-лактамни средства. Ако цефтриаксон се прилага на пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към други бета-лактамни 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, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром)), които могат да бъдат животозастрашаващи или летален изход. Честотата на тези събития обаче не е известна (вж. точка 4.8).



Взаимодействие с продукти, съдържащи калций

Описани са случаи на реакции с летален изход при отлагане на 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 различно време 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 тотално парентерално хранене, съдържащи калций, медицинските специалисти могат да обмислят употребата на други антибактериални средства, при които няма подобен риск от преципитация. Ако използването на цефтриаксон се счита за необходимо при пациенти, нуждаещи се от непрекъсната инфузия, разтворите за тотално парентерално хранене и цефтриаксон могат да се прилагат едновременно, но през различни инфузионни линии на различни места. Като друг вариант инфузията на разтвора за тотално парентерално хранене може да се спре за периода на инфузия на цефтриаксон и инфузионните линии да се промият между разтворите (вж. точки 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

Педиатрична популация

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

Приложението на цефтриаксон е противопоказно 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 цефалоспорици, включително цефтриаксон (вж. точка 4.8). Тежки случаи на хемолитична анемия, включително с летален изход, 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 изясняване на етиологията.

Продължително лечение

При продължително лечение е необходимо редовно проследяване на кръвната картина.

Колит/свърххрастеж 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 и 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/или чернодробна недостатъчност е препоръчително стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.2).

Влияние върху серологични изследвания

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

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

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 случаите, когато 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). Разтворите на лидокаин никога не трябва да се прилагат 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 дневни дози на цефтриаксон от 1 g или повече. 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. При наличие на симптоми се препоръчва нехирургично лечение и лекарят трябва да обмисли прекратяване на лечението с цефтриаксон въз основа на оценката на съотношението полза/риск (вж. точка 4.8).

Холестаза

При пациенти, лекувани с цефтриаксон, 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 на жлъчка, напр. предшестващо лечение, тежко заболяване и тотално парентерално хранене. Не може да се изключи отключваща или кофакторна роля на свързаните с цефтриаксон жлъчни преципитати.

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 съотношението 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 самоограничаваща се реакция, която 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.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 41,4 mg натрий във флакон с 500 mg цефтриаксон, 82,8 mg натрий във флакон с 1000 mg цефтриаксон и 165,6 mg натрий във флакон с 2000 mg цефтриаксон, които са еквивалентни съответно на 2,1%, 4,1% и 8,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Разтвори, съдържащи калций (например разтвори на Рингер или на Хартман), не трябва да се използват за разтваряне на флаконите с цефтриаксон или за допълнително разреждане на разтворен флакон за интравенозно приложение, защото може да се образува преципитат. Преципитация на цефтриаксон-калций може да се получи и когато цефтриаксон се смеси с разтвори, съдържащи калций в една и съща линия за интравенозна инфузия. Цефтриаксон не трябва да се прилага едновременно с интравенозни разтвори, съдържащи калций, включително инфузии, съдържащи калций, например парентерално хранене през Y-образен път. Въпреки това, при пациенти, с изключение на новородените, 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 кръв от пълната връв на новородени, 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 перорални антикоагуланти може да увеличи антивитамин К ефекта и риска от кървене. Препоръчва се често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), като дозировката на антивитамин К лекарствата съответно се коригира, 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 тези данни 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, тест на Куумбс може да покаже фалшиво положителни резултати.

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



По същия начин, неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати. По тази причина определянето на нивото на глюкоза в урината по време на лечение с цефтриаксон трябва да се извърши 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 намалява елиминирането на цефтриаксон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Цефтриаксон преминава през плацентарната бариера. Има ограничени данни за 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 Тенамид 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 върху кърмачетата. Въпреки това не може да се изключи риск от диария и гъбична инфекция на лигавиците. Трябва да се има предвид възможността за сензибилизация. Необходимо е да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с цефтриаксон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечение с цефтриаксон могат да възникнат нежелани реакции (напр. замаяване), 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.

Следната конвенция е използвана за класификация на честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

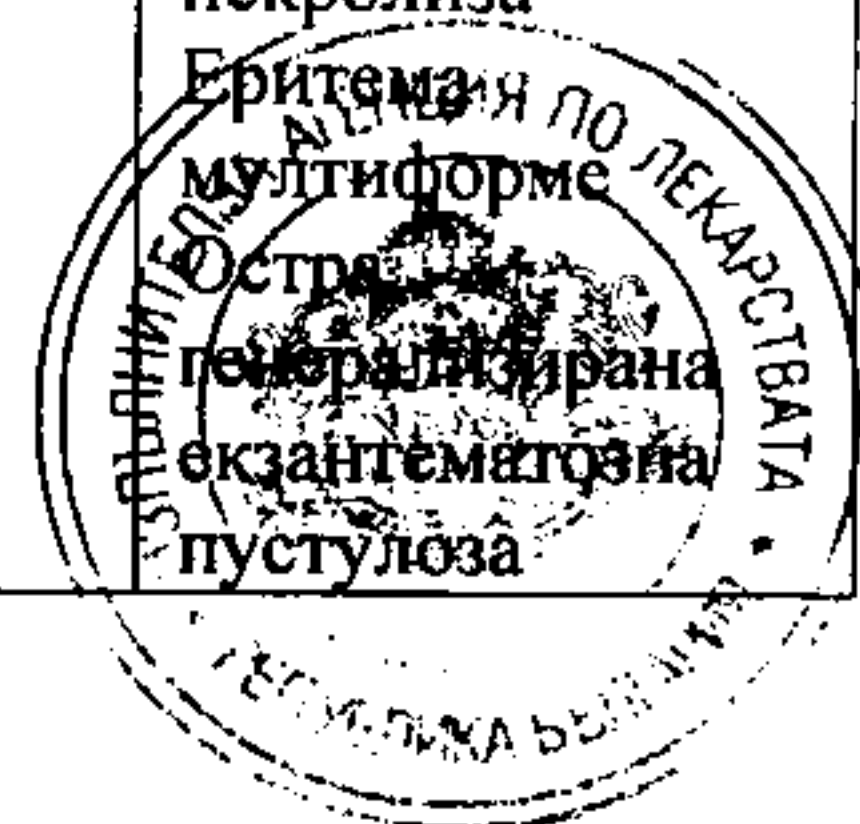
Нечести ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$)

С неизвестна честота (не може да бъде определена въз основа на наличните данни)



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
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок Анафилактична реакция Анафилактоидна реакция Свърхчувствител- ност ^b Реакция на Jarish- Herxheimer ^b
Нарушения на нервната система		Главоболие Замайване	Енцефалопатия	Гърч
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^b Редки изпразнения	Гадене Повръщане		Панкреатит ^b Стоматит Глосит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими			Преципитация в жлъчния мехур ^b Керниктер Хепатит ^c Холестатичен хепатит ^{b,c}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Пруритус	Уртикария	Синдром на Stevens- Johnson ^b Токсична епидермална некролиза ^b Еритема мултиформе Остра генерализирана екзантематозна пустулоза



				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) ^b
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 Куумбс ^b Фалшиво положителен тест за галактоземия ^b Фалшиво положителни неензимни методи за определяне на глюкоза ^b

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

b. Вж. точка 4.4

c. 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 с летален изход нежелани реакции, са съобщавани при недоносени и доносени новородени (на възраст < 28 дни), които са лекувани с интравенозен цефтриаксон и калций. Преципитати 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 преципитация в бъбреците, главно при деца над 3-годишна възраст, които са лекувани или с високи дневни дози (напр. ≥ 80 mg/kg/ден) или с общи дози, превишаващи 10 грама и при които е имало други рискови фактори (напр. ограничен прием на течности или постелен режим). Рискът от образуване на преципитати е повишен при имобилизирани или дехидратирани пациенти. Това събитие може да е симптоматично или



асимптоматично, може да доведе до бъбречна недостатъчност и анурия и е обратимо при прекратяване на лечението с 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 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

Тел.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичната група: антибактериални средства за системна употреба, трето поколение цефалоспорини, АТС код: J01DD04

Механизъм на действие

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

Резистентност

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

- хидролиза от бета-лактамази, включително широкоспектърни бета-лактамази (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-отрицателните микроорганизми.
- бактериални ефлуксни помпи.

Граници при тестване за чувствителост

Границите на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейският комитет за изследване на антимикробната 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 A,B,C и G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridans group <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Несвързани с определени щамове	≤ 1 ^d	> 2

a. Чувствителност, изведена от чувствителността към цефокситин

b. Чувствителност, изведена от чувствителността към пеницилин

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

d. Границите на чувствителност 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

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и затова е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертен съвет, когато локалната честота на резистентност е такава, че поставя под въпрос ползата от цефтриаксон при поне някои видове инфекции.

Видове, които обикновено са чувствителни
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни) [£] Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни) [£] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група Б) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> от група Viridans <u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Treponema pallidum</i>
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> *



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

Естествено устойчиви организми

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

След интравенозно болус приложение на цефтриаксон 500 mg и 1 g, средните пикови плазмени нива на цефтриаксон са съответно приблизително 120 и 200 mg/l. След интравенозна инфузия



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

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

Разпределение

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

Проникване в специфични 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 секретира непроменен в урината, основно чрез гломерулна филтрация, докато 40-50 % се отделят 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 умереното удължаване на полуживота при бъбречно увреждане се обяснява с компенсаторно повишение на не-бъбречния клирънс, получаващо се в резултат на намаляване на свързването с протеините и съответно увеличение на не-бъбречния 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 увеличаване на обема на разпределение паралелно на това на общия клирънс.



Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст над 75 години средният елиминационен полуживот обикновено е два до три пъти по-удължен от този при 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 наситено свързване 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, показващ най-добрата корелация с *in vivo* ефикасността, е процентът от интервала на дозиране, в който концентрацията на несвързано лекарство остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) на цефтриаксон за отделните таргетни видове (т.е. % T > MIC).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Има данни от проучвания при животни, че високи дози от 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 канцерогенност 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, флукозанола и аминогликозиди.

Разтворите, съдържащи цефтриаксон не трябва да се смесват с или добавят към други средства, с изключение на посочените в точка 6.6. Особено разтвори, съдържащи калций (като разтвор на Рингер и Хартман), не трябва да се използват за разтваряне на цефтриаксон флакон или за допълнително разреждане на приготвения разтвор за интравенозно приложение, поради възможността за образуване на преципитати. Цефтриаксон не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с калций-съдържащи разтвори, включително разтвори за тотално парентерално хранене (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

6.3 Срок на годност

Неотворен: 24 месеца.



Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне: Химическа и физическа стабилност при употреба е доказана за 6 часа при или под 25°C или 24 часа при 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на разтваряне не изключва риска от микробиално замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва обичайно да са повече от времената, посочени по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах за инжекционен разтвор от 500 mg, 1000 mg и 2000 mg.

За 500 mg, 1000 mg - 15 ml безцветни стъклени флакони Тип II, затворени със сива силиконизирана бромобутилова гумена запушалка, Al-обкатка и защитна капачка.

Картонени кутии съдържащи 1 флакон x 15 ml и 10 флакона x 15 ml.

За 2000 mg - 20 ml безцветни стъклени флакони Тип II, затворени със сива силиконизирана бромобутилова гумена запушалка, Al-обкатка и защитна капачка.

Картонени кутии съдържащи 1 флакон x 20 ml и 10 флакона x 20 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на инжекционни разтвори

Препоръчва се използването на пряко приготвени разтвори. Те остават годни за поне 6 часа при или под 25°C или 24 часа при 2°C до 8°C.

При разтваряне във вода за инжекции, цефтриаксон образува светло жълт до кехлибарен бистър разтвор.

Добавете препоръчителния обем от разтвора за разтваряне и разклатете добре, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно. Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори, практически свободни от частици.

За еднократна употреба. Изхвърлете неизползваното количество.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ТЕНАМИД ЮРЪП ЕООД

ул. „Цанко Церковски“ № 80, гр. София 1421

България

тел.: +359 2 9631328

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. Номер: 500 mg – 20180129; 1000 mg – 20180130; 2000 mg - 20180131

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

Дата на първо разрешаване: 07 юни 2018 г.

Дата на последно подновяване: 15 май 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2025

