

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенаксон 500 mg прах за инжекционен разтвор
Tenaxone 500 mg powder for solution for injection

Тенаксон 1000 mg прах за инжекционен разтвор
Tenaxone 1000 mg powder for solution for injection

Тенаксон 2000 mg прах за инжекционен разтвор
Tenaxone 2000 mg powder for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 2018 0129/30/31

Разрешение № BG/HM/Hb-41525-7

07-06-2018

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Тенаксон 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*)

Тенаксон 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*)

Тенаксон 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 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 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 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 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 ($\geq 50 \text{ kg}$)

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	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 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 мускулно

Сифилис

Принципно препоръчелните 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 веднаж дневно за 14-21 дни. Препоръчелната 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.

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
		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 препоръчелния диапазон.

** Може да се обмисли приложение два пъти дневно (през 12 часа), когато се прилагат дози повисоки 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 Генаксон от 50 mg/kg интрамускулно. Ограничени данни показват, че в случаи, когато детето е с тежко заболяване или



първоначалното лечение не е било успешно, Тенаксон 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

Тенаксон 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
		Пневмония, придобита в болница
		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 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 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 (виж точка 5.2 на КХП).

Пациенти с бъбреично увреждане

При пациенти с нарушена бъбреична функция няма нужда от редуциране на дозата на цефтриаксон, при условие че чернодробната функция не е нарушена. Само в случаи на претерминална бъбреична недостатъчност (креатининов клирънс < 10 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 перitoneална или хемодиализа. Препоръчително е стриктно клинично мониториране за безопасност и ефикасност.

Пациенти с тежко чернодробно и бъбреично увреждане

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

Начин на приложение

Цефтриаксон може да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение най-малко на 30 минути (предпочитан път на приложение), чрез бавна интравенозна инжекция в продължение на 5 минути или чрез дълбоко интрамускулно инжектиране. 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 (виж 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 (виж точка 4.3 на КХП).

Цефтриаксон е противопоказан при новородени (≤ 28 дни), ако имат нужда (или се очаква да имат нужда) от лечение с интравенозни разтвори, съдържащи калций, включително непрекъснати инфузии на разтвори, съдържащи калций, например парентерално хранене, поради риска от преципитация на цефтриаксон калций (виж точка 4.3).

Разредители, 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 във 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 (виж 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 на тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към някой друг вид бета-лактамни антибактериални средства (пеницилин, монобактами и карбапенеми).

Цефтриаксон е противопоказан при:

Прежевременно 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 те се изискват (или се предполага, че ще се изискват) интравенозно лечение с калций или калций съдържащи инфузии, поради рисък от образуване на цефтриаксон-калциеви преципитати (виж точки 4.4, 4.8 и 6.2).

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

Преди интрамускулно прилагане на цефтриаксон, когато за разтворителя се използва лидокаин трябва да се изключат възможните противопоказания за лидокаин (виж 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 фатални реакции на свръхчувствителност (виж 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 цефалоспорини 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 повищено внимание.

Има съобщения за тежки кожни нежелани реакции (синдром на Stevens–Johnson или синдром на Lyell/ токсична епидермална некролиза); честотата на тези събития обаче не е известна (виж точка 4.8).

Взаимодействие с продукти, съдържащи калций

Описани са случаи на фатални реакции с преципитати на цефтриаксон-калий при бебешки дробове и бъбреци при недоносени и доносени 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 инфузационни 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 инфузционни линии на различни места или ако инфузционните 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 нама 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 инфузционни 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 инфузционните линии да се промият между разтворите (виж 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 дозировките, описани в Дозировка и начин на приложение (виж точка 4.2). Проучванията са показвали, че цефтриаксон, подобно на някои други цефалоспорини, може да измести билирубина от серумния албумин.

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

Имуномедирана хемолитична анемия

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

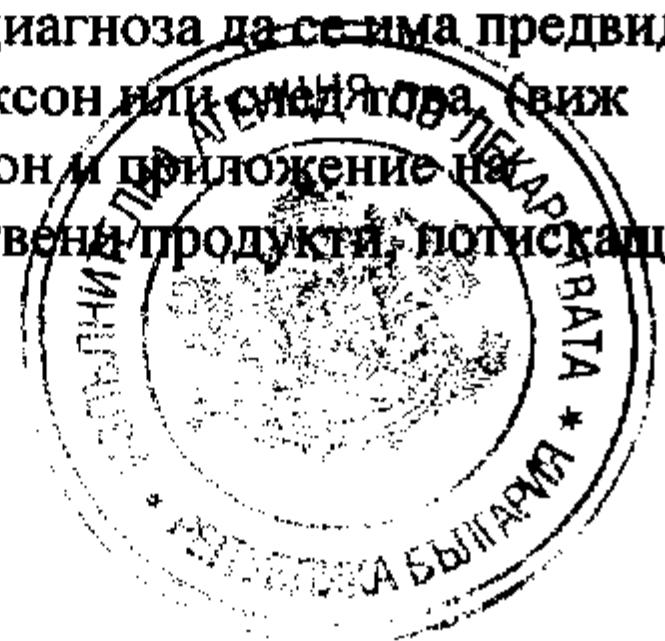
Ако даден пациент развие анемия, докато е на лечение с цефтриаксон, трябва да се има предвид диагноза анемия, свързана с цефалоспорин и приложението на цефтриаксон трябва да се прекрати до определяне на етиологията.

Дългосрочно лечение

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

Колит/свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми

При почти всички антибактериални средства, включително цефтриаксон, се съобщава за колит и псевдомемброзен 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 (виж 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, потискящи 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 (виж точка 4.2).

Взаимодействие със 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 (виж 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 извърши с ензимни методи (виж точка 4.8).

Натрий

Всеки грам цефтриаксон съдържа 3,6 mmol натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролирано количество натрий.

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 (виж точка 4.2). При полимикробни инфекции, при които подозираният патоген 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 (виж 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 жълчни камъни, са откривани при ултразвуково изследване на жълчния 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/рисък (виж точка 4.8).

Холестаза

При пациенти, лекувани с цефтриаксон, са съобщавани случаи на панкреатит с възможна жълчна обструкция като етиологична причина (виж точка 4.8). При повечето пациенти са налице рискови фактори за холестаза и утаяване, напр. предшестващо лечение, тежко заболяване и обтуриращо парентерално хранене. Не може да се изключи отключващ или кофактор на описаната с цефтриаксон жълчна преципитация.



Нефролитиаза

Има съобщения за случаи на нефролитиаза, която е обратима при прекратяване на цефтриаксон (виж 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 конкретно съотношение полза/риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Разредители, 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, които не са новородени, цефтриаксон и разтвори, съдържащи калций, могат да се прилагат последователно един след друг, ако инфузционните линии се промиват добре между инфузите със съвместима течност. *In vitro* проучвания с използване на плазма на възрастни и новородени от кръв от пъпната връв показват, че при новородените има повишен рисков от преципитация на цефтриаксон-калций (виж 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 K и риска от кървене. Препоръчва се често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), като дозировката на лекарството с ефект на антивитамин K се коригира съответно както по време, така и след лечение на цефтриаксон (виж точка 4.8).

Има противоречиви данни за потенциално повишение на бъбречната токсичност на аминогликозидите, когато се използват с цефалоспорини. 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, 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.

Подобно на това, 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. фуроземид).

Едновременното приложение на пробенецид на редуцира елиминирането на цефтриаксон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Цефтриаксон преминава през плацентната 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 (виж 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 не може да се изключи риск от диария и гъбична инфекция на лигавиците. Трябва да се има предвид възможността за сенсибилизация. 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 покazали 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 повлият способността за шофиране и работа с машини (виж точка 4.8). Пациентите трябва да са внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните събития 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 научните данни)

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота*
Инфекции и инфестации		Генитална гъбична инфекция	Псевдомемброзен колит ^b	Суперинфекци ^b
Нарушения на кръвта и имфната система	Еозинофилия Левкопения Тромбоцитопения	Гранулоцитопения Анемия Коагулопатия		Хемолитична анемия Агранулоцитоза



Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок Анафилактична реакция Анафилактоидна реакция Свръхчувствителност ^b
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност		Гърч
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^b Редки изпражнения	Гадене Повръщане		Панкреатит ^b Стоматит Глосит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими			Преципитация в жълчния мехур ^b Керниктер
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Пруритус	Уртикария	Синдром на Stevens- Johnson ^b Токсична епидермална некролиза ^b Еритема мултиформе Остра генерализирана екзантемна пустулоза
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 Втиснате	



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 постмаркетинговите 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.

b. Вижте точка 4.4

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 (виж точка 4.4).

Преципитация на цефтриаксон-калций

Редки, тежки и, в някои случаи, фатални нежелани реакции са съобщавани при недоносени и доносени новородени (на възраст < 28 дни), които са лекувани с интравенозен цефтриаксон и калций. 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 (виж 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. $\geq 80 \text{ mg/kg/ден}$) или с общи дози, превишаващи 10 грама и при които е имало други рискови фактори (напр. ограничение на течностите или постелен режим). Рискът от образуване на преципитати е повишен при имобилизиранни 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 цефтриаксон (виж 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 (виж 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/рисък 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.: +35 928903417



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; ATC код: J01DD04

Механизъм на действие

Цефтриаксон инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена след прикрепване към 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 лактазми, включително бета лактазми 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.
- непропускливоност на външната мембра на Грам-отрицателните микроорганизми.
- бактериални ефлуксни помпи.

Прагови стойности при тестване за чувствителост

Праговите стойности за минимална инхибиторна концентрация (MIC), установени от Европейската комисия за тестване 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
<i>Viridans group Streptococci</i>	≤ 0,5	≥ 0,5
<i>Haemophilus. Strptococci</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

а. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към цефокситин.

б. Чувствителност, подразбираща се от чувствителността към пеницилин

с. Изолатите с MIC на цефтриаксон над праговата стойност за чувствителност са седки и, ако се откроят, трябва да бъдат тествани повторно и ако бъдат потвърдени, трябва да се изпратят на референтна лаборатория.



d. 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

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
Грам-положителни аероби
<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
Грам-отрицателни аероби
<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
Грам-положителни аероби
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> *
<i>Staphylococcus hominis</i> *
Грам-отрицателни аероби
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> **
<i>Klebsiella pneumoniae</i> **
<i>Klebsiella oxytoca</i> **
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
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

Анааerоби

Clostridium difficile

Други

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Всички метицилин-резистентни стафилококки се резистентни към цефтриаксон.

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

% ESBL-продуциращите щамове са винаги резистентни

5.2 Фармакокинетични свойства

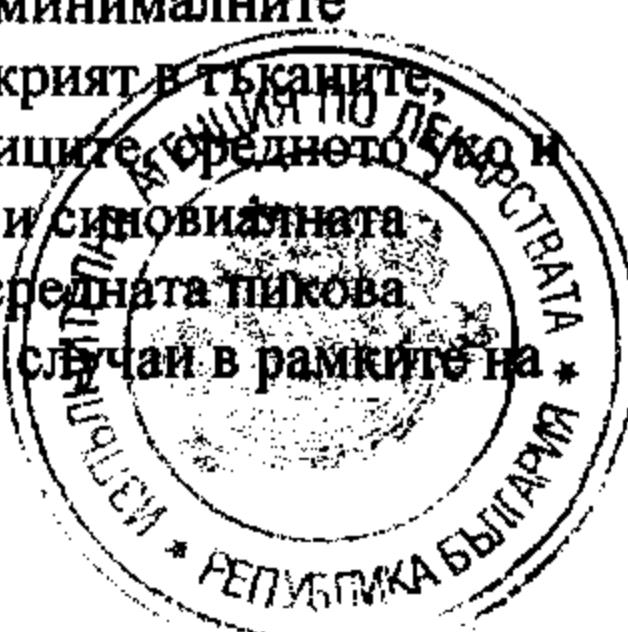
Абсорбция

След интавенозно 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, жълчните пътища/ черния дроб, сливиците, средното 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 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 инектиране. Цефтриаксон преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата в ниски концентрации (виж 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 насищаемо 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 секретират непроменени в жълчката. 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 нарушен 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 парооксално увеличение на общия лекарствен клирънс, с увеличение на обема на разпределение паралелно на това на общия клирънс.

Хора в старческа възраст

При хора в старческа 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 дни на възрастта нивата на свободен цетриаксон могат да се повишат допълнително от фактори като намалената гломерулна филтрация и промененото свързване с протеините. В периода на детството полуживът 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 сaturaция 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, показващ най-добрата корелация с *in vivo* ефикасността, е процентът от интервала на дозиране, в който концентрацията на несвързано лекарство остава над минималната инхибиторна концентрация (MIC) на цефтриаксон за 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 конкрети и преципитати в жълчния 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.

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 пригответия 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 (виж точки 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

6.3 Срок на годност

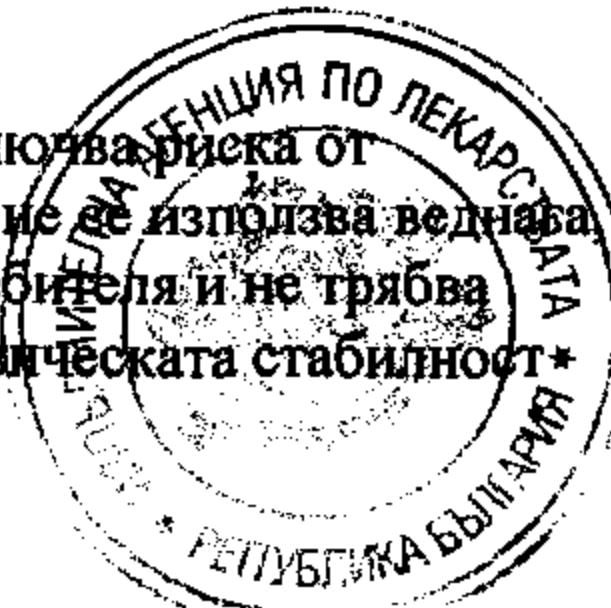
Неотворен: 24 месеца

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 обично 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

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 от 10 флакона x 15 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на инжекционни разтвори

Препоръчва се използването на прясно пригответи 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 препоръчвания 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. “Чарлз Дарвин” № 3, гр. София 1113

България

тел.: +359 2 9631328

факс: +359 2 8665107

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

