

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. Име на лекарствения продукт**

Ceftriaxon-MIP 1,0 g  
Цефтриаксон-МІР 1,0 g

Ceftriaxon-MIP 2,0 g  
Цефтриаксон-МІР 2,0 g

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15348-9	24.12.06
J08/05.12.06 <i>Mart</i>	

**2. Качествен и количествен състав**Лекарствено вещество:

Цефтриаксон-МІР 1 g:  
1 флакон съдържа 1 g ceftriaxone като ceftriaxone disodium 3.5 H<sub>2</sub>O.

Цефтриаксон-МІР 2 g:  
1 флакон съдържа 2 g ceftriaxone като ceftriaxone disodium 3.5 H<sub>2</sub>O.

За помощни вещества виж т. 6.1

**3. Лекарствена форма**

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

**4. Клинични данни****4.1. Терапевтични показания**

Инфекции предизвикани от чувствителни на ceftriaxone патогени, като:

- Септицемия
- Менингит
- Lyme-Borreliosis (особенно II и III стадий)
- Абдоминални инфекции (перитонит, инфекции на жлъчните пътища и гастроинтестиналния тракт)
- Инфекции на костите и ставите
- Инфекции на кожата и меките тъкани, включително инфектирани рани
- Инфекции на бъбреците и пикочните пътища
- Инфекции на дихателните пътища, особено пневмония, и уши, нос и гърло инфекции
- Генитални инфекции, включително гонорея
- Инфекции и профилактика на инфекции при пациенти с отслабена имунна защита
- Периперативна профилактика на инфекции

Официалните ръководства за правилната употреба на антибактериални лекарства трябва да се вземат под внимание.

**4.2. Дозирание и начин на употреба**

Цефтриаксон-МІР е подходящ за интравенозно или интрамускулно инжектиране, както и за инфузия. Дозиранието и начина на приложение трябва да се избират в съответствие с тежестта на инфекцията, чувствителността на патогена и условията и възрастта на пациента

**Обичайна дозировка**

Възрастни и подрастващи (12 - 18 години, телесно тегло  $\geq 50$  kg):

1 - 2 g ceftriaxone един път дневно.

В случай на тежки, животозастрашаващи инфекции като септицемия, назокомиална пневмония, бактериален менингит и други, както и в случай на умерено чувствителни бактерии дозата може да се повиши до 4 g веднъж дневно.

Новородени на 2 седмици, кърмачета (28 дни - 23 месеца) и деца (2 - 11 години):

20 до 80 mg на kg телесно тегло/дневно, в зависимост от тежестта на инфекцията.

При деца с тегло над 50 kg, трябва да се използва обичайната доза за възрастни.

Недоносени или новородени до 2 седмици:

От 20 до 50 mg на kg телесно тегло/дневно.

Доза от 50 mg на kg телесно тегло/дневно се счита достатъчна дори в случаи на тежки инфекции като менингит.

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст са валидни дозите при възрастни.

Пациенти с нарушена бъбречна функция и чернодробни увреждания:

Редукция на дозата не е необходима при пациенти с нарушена бъбречна функция при условие, че чернодробната функция е нормална. Само при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 10$  ml/min дневната доза не трябва да надвишава 2 g.

При пациенти с чернодробни нарушения не се изисква редукция на дозата при условие, че бъбречната функция е интактна.

При пациенти с тежко бъбречно нарушение придружено с чернодробна недостатъчност, плазмената концентрация на ceftriaxone трябва да се следи редовно с цел адаптиране на дозата при необходимост.

Хемо- или перитонеална диализа:

Диализирани пациенти не се нуждаят от допълнителна доза ceftriaxone след диализа. Все пак плазмените концентрации трябва да се следят с цел дозова адаптация при необходимост, тъй като при тези пациенти скоростта на елиминиране може да бъде намалена.

**Специални дозови препоръки**Менингит:

При възрастни, юноши над 12 години и деца с телесно тегло над  $\geq 50$  kg, лечението трябва да се започне с доза от 100 mg/kg телесно тегло за 24 часа веднъж дневно, като не трябва да се надхвърля максимална доза от 4 g дневно.

При бактериален менингит при кърмачета и деца лечението трябва да се започне с доза между 50 and 100 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Не трябва да се надвишава максималната дневна доза от 2 g. При недоносени и новородени дневната доза е 50 mg/kg телесно тегло.

След идентифициране на патогените и определянето на тяхната чувствителност, дозата може да се редуцира съответно.

Продължителността на лечението зависи от развитието на болестта. Обичайно са достатъчни една до две седмици.

Гонорея:

За лечение на неусложнена гонорея при подрастващи и възрастни се препоръчва единична доза от 250 mg ceftriaxone приложена интрамускулно. Преди започване на лечението трябва да се изключи наличието на сифилис.

Недоносени и новородени до 2 седмици получават интравенозно единична доза от 25 до 50 mg на kg телесно тегло за профилактика и лечение на инфекции предизвикани от gonococci. Дневна доза от 125 mg не трябва да се надвишава.

#### Борелиоза (II и III стадий):

Възрастни и подрастващи (12 - 18 години) получават 2 g ceftriaxone веднъж дневно най-малко 14 дни. При тежки, рефрактерни на терапия случаи, са докладвани дози до 4 g дневно. При деца до 11 години, доза от 50 до 100 mg/kg телесно тегло веднъж дневно до максимална дневна доза от 2 g и продължителност на лечение не по-малко от 14 дни.

#### Пери-оперативна профилактика:

За периоперативна профилактика, единична доза от ceftriaxone трябва да се приложи 30-90 min преди операцията. Най-общо дозата съответства на терапевтичната стандартна доза. Преди колоректална хирургична операция ceftriaxone трябва да се приложи в комбинация с антибиотик покриващ анаеробния бактериален спектър.

#### **Начин на приложение:**

##### Интравенозна инжекция

За интравенозно инжектиране 1 g ceftriaxone се разтваря в 10 ml а 2 g ceftriaxone се разтварят в 20 ml вода за инжекции. Така приготвеният разтвор се инжектира директно интравенозно в продължение на 2 до 4 минути (виж също точка 4.4 Специални предупреждения).

##### Интравенозна инфузия

Съдържанието на инфузионният флакон с 1 g или 2 g се разтваря с 40 ml от един от следните не съдържащи калций разтвори:

- натриев хлорид 0.9 %
- натриев хлорид 0.45 % + глюкоза 2.5 %
- глюкоза 5 %
- глюкоза 10 %
- декстран 6 % в разтвор глюкоза 5 %

Инфузията трябва да се приложи за най-малко 30 min.

##### Интраартериална кратка инфузия

Ceftriaxone също може да се приложи интраартериално: 1 g или 2 g ceftriaxone се разтварят в 50 ml of 0.9 % разтвор на натриев хлорид и се инжектират в arteria femoralis за 15 min, като се използва перфузионна помпа.

##### Интрамускулна инжекция

За интрамускулна инжекция Цефтриаксон-МІР 1 g трябва да се разтвори в 3.5 ml а Цефтриаксон-МІР 2 g трябва да се разтвори в 7 ml 1 % разтвор на lidocaine. Полученият разтвор трябва да се приложи дълбоко мускулно в глутеалната област. Не трябва да се инжектира повече от 1 g на едно инжекционно място. Съдържащи lidocaine разтвори никога не трябва да се прилагат интраваскуларно (виж също точка 4.4).



За лечение на невроборелиоза или тежки инфекции като септицемия и менингит интрамускулното приложение не е подходящо. Интрамускулно приложение не е показано при деца под 2 години поради малката мускулна маса.

(За приготвяне на разтвора виж също точка 6.6)

#### **Продължителност на приложението**

Продължителността на лечението варира в зависимост от протичането на болестта. Както при другите антибиотици, лечението с ceftriaxone трябва да продължи минимум от 48 до 72 часа след като пациента е станал афебрилен или са установени признаци за бактериална елиминация.

#### **4.3 Противопоказания**

Цефтриаксон-МІР е противопоказан при пациенти с със свръхчувствителност към ceftriaxone или други цефалоспоринови антибиотици, поради риска от анафилактичен шок.

Кръстосана свръхчувствителност с други  $\beta$ -лактамни антибиотици (напр. пеницилин) може да настъпи, така че са необходими специални предпазни мерки при употреба в случаи на известна свръхчувствителност към пеницилин и други нецефалоспоринови антибиотици с  $\beta$ -лактамна структура.

*In-vitro* проучвания са показали, че ceftriaxone – както някои други цефалоспоринови може да измести билирубина свързан със серумния албумин. Лечение с ceftriaxone на хипербилирубинемични новородени, и особено на недоносени новородени, не трябва да се провежда поради риска от билирубинова енцефалопатия.

Интрамускулното приложение не е подходящо за лечение на невроборелиоза или тежки инфекции като септицемия и менингит и при деца под 2 годишна възраст.

#### Допълнително за интрамускулното приложение

Лидокаин съдържащи разтвори, използващи се за интрамускулно приложение, не трябва да се прилагат при пациенти с нарушения на съдечната проводимост или остра сърдечна недостатъчност, както и при случаи на известна свръхчувствителност към локални анестетици от амидоациден тип.

#### **4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба**

При пациенти с алергична реактивност, риска от тежки реакции на свръхчувствителност при инжекционно или инфузионно лечение е повишен. Поради това Цефтриаксон-МІР трябва да се прилага със специално внимание при тези случаи.

При случай на остри тежки реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок) лечението с Цефтриаксон-МІР трябва да се прекрати незабавно и да се започнат без забавяне подходящи спешни мероприятия (напр. антихистамини, кортикостероиди, симпатикомиметици и ако е необходимо изкуствено дишане)

При тежка персистираща диария настъпила по време или през първите седмици след лечението трябва да се обсъди възможността за псевдомембранозен колит (в повечето случаи предизвикан от *Clostridium difficile*). Това интестинално заболяване причинено от антибиотичното лечение може да бъде животозастрашаващо и изисква незабавно подходящо лечение. Лекаствата инхибиращи чревната перисталтика са ~~противопоказани~~



Всяко приложение на антибиотици може да доведе до разрастване на резистентни микроорганизми.

Внимание трябва да се обърне и на симптомите на вторични инфекции от тези микроорганизми (напр. микоза на лигавиците). Тези инфекции трябва да се лекуват подходящо.

При ултразвуково изследване на жлъчния мехур, сенки, обичайно докладвани след лечение с по-високи от препоръчаните дози ceftriaxone, се интрепретират като жлъчни камъни. Същност тези сенки са преципитати от калциева сол на ceftriaxone и изчезват след приключването или прекратяването на лечението. В редките случаи, където настъпват симптоми се препоръчва консервативно, а не хирургично лечение. Лекарят трябва да обсъди прекратяване на лечението с ceftriaxone при пациенти проявяващи тези симптоми (виж също точка 4.8).

По време на бързо интравенозно инжектиране може да настъпят реакции на свръхчувствителност като обрив и гадене. Това може да се избегне чрез бавно инжектиране (2 до 4 минути).

При много бързо инжектиране (за по-малко от 1 минута) през централен венозен катетер може да настъпи тежка аритмия.

Интрамускулната инжекция с ceftriaxone без разтвор на локален анестетик е болезнена и поради това трябва да се прави в комбинация с 1% разтвор на lidocaine hydrochloride. В тези случаи интраваскуларната инжекция трябва да се избягва защото интраваскуларното инжектиране на лидокаин може да предизвика безпокойство, тахикардия, нарушения в проводимостта, както и повръщане и конвулсии. Информацията за риска от производителя на lidocaine hydrochloride трябва да се съблюдава.

По време на продължително лечение с ceftriaxone, кръвната картина, бъбречната и чернодробната функция трябва да следят редовно.

В случай на съпътстващи тежки бъбречни и чернодробни нарушения, серумната концентрация на ceftriaxone трябва редовно да се контролира.

Редкия витамин-К дефицит, предизвикан от приложението на цефалоспорини трябва да бъде обсъден.

При пациенти с контролирана натриева диета или с електролитен дисбаланс, съдържанието на натрий трябва да се има в предвид.

1 флакон Цефтриаксон-МІР 1 g съдържа 83 mg (3,6 mmol) натрий.

1 флакон Цефтриаксон-МІР 2 g съдържа 166 mg (7,2 mmol) натрий.

Дневната доза за недоносени новородени не трябва да надхвърля 50 mg/kg телесно тегло, поради незрелостта на ензимните системи.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие Ceftriaxone/други антибиотици**



Ceftriaxone не трябва да се комбинира с бактериостатични антибиотици, защото с оглед на антибактериалната ефикасност може да настъпи антагонистичен ефект. Синергизъм между ceftriaxone и аминогликозиди по отношение на много gram-негативни бактерии е бил експериментално доказан. Тъй като повишената ефикасност на тази комбинация не може винаги сигурно да се прогнозира, тя трябва да се обсъжда в случаи на тежки животозастрашаващи инфекции причинени от микроорганизми като *Pseudomonas aeruginosa*. Двете лекарства трябва да се прилагат отделно поради химико-физична несъвместимост.

#### Ceftriaxone/probenecid

Прилагането на по-висока орална доза probenecid (1 до 2 g дневно) може частично да инхибира билиарната секреция на ceftriaxone, което обаче не води до повишаване на серумните нива (виж също точка 5.2 "Фармакодинамични данни").

#### Ceftriaxone/хормонални контрацептиви

Сигурността на контрацептивния ефект на оралните контрацептиви е под въпрос в случаите на едновременно приложение на ceftriaxone. Поради това трябва да се прилагат допълнително други контрацептивни мерки по време на лечение с Цефтриаксон-MIP.

#### Въздействие върху лабораторните параметри

По време на лечение с ceftriaxone, теста на Coomb в редки случаи може да даде фалшиво позитивни резултати.

Определянето на глюкоза в урината може да даде фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати в зависимост от използвания метод. Това може да се предотврати чрез използването на ензимни методи.

Ceftriaxone може да предизвика фалшиво позитивиране на теста за галактоземия.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Бременност:

Ceftriaxone преминава през плацентата. До момента няма адекватни данни относно приложението на ceftriaxone при бременни жени. Поради това, ceftriaxone трябва да се използва по време на бременност, особено през първите три месеца, само след стриктна преценка на съотношението полза/риск.

#### Кърмене:

Малки количества от ceftriaxone се отделят в майчиното мляко. Поради това ceftriaxone трябва да се прилага по време на кърмене само след стриктна преценка на съотношението полза/риск и взимане предвид на възможните нежелани лекарствени реакции от страна на кърмачето (въздействие върху чревната флора с възможно микотично разрастване и сенсбилизация към цефалоспоринови антибиотици).

#### Допълнително за интрамускулно приложение:

Информацията на производителя относно рисковете от прилагането на lidocaine hydrochloride трябва да се имат предвид при използването на лидокаин съдържащи разтвори.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Най-общо няма данни, че ceftriaxone повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак, редки нежелани лекарствени реакции като понижаване на кръвното налягане или



замаяност може да представляват потенциален риск при шофиране и работа с машини. (виж също точка 4.8 "Нежелани лекарствени реакции" и 4.9 "Предозиране").

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Инфекции

- Нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ): Микоза на гениталния тракт.

##### Кръв и лимфна система

- Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ):

Минимално удължаване на протромбиновото време (повишена тенденция към кръвене както при цефалоспориините с N-methyl-thiotetrazolyl- верига не е докладвана).

- Много редки ( $< 1/10,000$ ):

Левкопения, гранулоцитопения (неутропения) и еозинофилия.  
Тромбоцитопения и агранулоцитоза ( $< 500/\text{mm}^3$ ), късна, най-често след лечение от 10 дни и тотална доза  $\geq 20$  g ceftriaxone.  
Хемолитична анемия.

##### Имунна система

- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):

Лекарствена треска или разтрисане.

- Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ):

Алертични кожни реакции (виж "Кожа и подкожни тъкани").

Тежки остри реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и анафилактични реакции) (Мероприятия за противодействие виж 4.4).

Тежки кожни реакции (виж "Кожа и подкожни тъкани").

##### Нервна система

- Нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ):

Главоболие и замаяване.

##### Гастроинтестинален тракт

- Нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ):

Стоматит, глосит и гастроинтестинални разстройства под формата на отсъствие на апетит, гадене, повръщане, коремни болки, кашави изпражнения и диария.

- Много редки ( $< 1/10,000$ ):

Тези нежелани лекарствени реакции са много леки и най-често реверзибилни след прекратяване на терапията.

Псевдомембранозен колит (тежка, персистираща диария), най-често предизвикана от *Clostridium difficile* (За мероприятия за противодействие виж 4.4).

##### Чернодробно-жлъчна-панкреасна система

- Много чести ( $\geq 1/10$ ):

При деца: преципитати на калциева сол на ceftriaxone в жлъчния мехур или жлъчните пътища, които изглеждат като сенки при ехографско изследване и изчезват след прекратяване или приключване на лечението.



- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):
- Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ):

Повишаване нивото на чернодробните ензими в серума (SGOT, SGPT, алкална фосфатаза)  
 При възрастни: преципитати от калциева сол на ceftriaxone в жлъчния мехур или жлъчните пътища, най-често след прилагане на по-високи от препоръчаните дози ceftriaxone.

Панкреатит, възможност за запушване на жлъчните пътища. Не може да се изключи възможността панкреатита да се предизвиква от ceftriaxone, действащ в жлъчния мехур като кофактор или активатор.

В редките случаи, в които панкреатита се придружава от клинични симптоми, напр. болка, се препоръчват симптоматични мероприятия. Също трябва да се има в предвид прекратяване на терапията.

#### Кожа и подкожни тъкани

- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):
- Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ):

Алергични кожни реакции (напр. дерматит, уртикария, екзантем, сърбеж), оток на кожата и ставите.

Тежки кожни реакции, включващи Erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и синдром на Lyell / токсична дермална некроза.

#### Бъбреци и пикочни пътища

- Нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ):
- Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ):

Повишаване на серумния креатинин и олигурия.

Преципитати от ceftriaxone в бъбреците, най-често при деца над 3 години лекувани или с висока дневна доза (напр. 80 mg/kg телесно тегло или повече) или с обща доза 10 g и имащи други рискови фактори (напр. дехидратация, имобилизация и др.). Това явление може да не бъде придружено с дискомфорт, но може също и да предизвика дискомфорт и бъбречни нарушения. Все пак тези симптоми са реверзибилни след прекратяване на терапията с ceftriaxone.

#### Общи разстройства и усложнения на инжекционното място

- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):

Възпалителни нарушения на венозната стена (до тромбофлебит) и болки на инжекционното място след интравенозна апликация. По време на бързо венозно инжектиране може да настъпят гадене и обрив. Това може да се предотврати чрез бавно инжектиране (за 2 до 4 min).

Интрамускулната инжекция с ceftriaxone е болезнена и поради това трябва да се прави в комбинация с разтвори на локални анестетици (1% разтвор на lidocaine hydrochloride) (виж също точки 4.2, 4.3 и 4.4).





Специални нежелани лекарствени реакции

- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):

Реакция на Herxheimer по време на лечението на спирохетози, като борелиоза, под формата на треска, втрисане, главоболие и ставни болки. Това е следствие на бактерицидния ефект на ceftriaxone срещу borrelia. Пациентите трябва да бъдат информирани за факта, че това е често настъпващо и обичайно следствие от антибиотичната терапия на борелиозата. След дълго продължила терапия на борелиоза с ceftriaxone, симптоми като кожни реакции, сърбеж, треска, левкопения, повишение на чернодробните ензими, затруднено дишане и ставни болки са били описани. Този дискомфорт съответства частично на симптомите на борелиозата.

**4.9 Предозиране**

Типични симптоми от предозиране все още не са били наблюдавани. Реакции като описаните в точка 4.8 може да настъпят по-често.

Симптоми на интоксикация

Симптомите на интоксикация съответстват най-често на профила на нежеланите лекарствени реакции (виж точка 4.8). Гастроинтестинални симптоми най-често са били докладвани при пациенти със съпътстваща холе- или уролитиаза..

Лечение на интоксикация

Специфичен антидот не е известен. Инфузията или инжекцията трябва незабавно да бъде прекратена. Лечението трябва да бъде симптоматично със специална грижа за флуидния и електролитен баланс. Ceftriaxone не може да бъде елиминиран чрез хемо- и перитонеална диализа.

**5 Фармакологични данни****5.1 Фармакодинамични данни**

АТС-код: J01DD04

Фармакотерапевтична група: Цефалоспоринов антибиотик от трета генерация.

Антибактериална активност

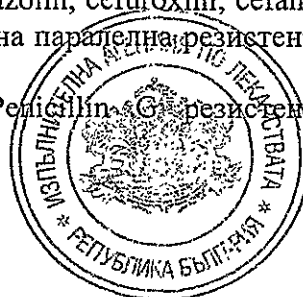
Ceftriaxone е парентерално прилаган цефалоспорин, чиято антибактериална активност се дължи на инхибирането на синтеза на бактериалната клетъчна стена. Ceftriaxone показва висока стабилност срещу повечето  $\beta$ -лактамази, продуциращи се от gram-негативни и gram-позитивни бактерии.

Механизъм на резистентност

Възможен механизъм на резистентност е промяната в penicillin-свързващите протеини и по специално  $\beta$ -лактамазите.

Съществува непълна паралелна резистентност с cefazolin, cefuroxim, cefamandol and cefotiam при gram-негативните пръчковидни бактерии и пълна паралелна резистентност с methicillin-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Ampicillin-резистентни *Haemophilus* щамове и Penicillin-G резистентни gonococci са сензитивни към ceftriaxone.



Минимални нива

Следните минимални нива са валидни за минимални инхибиращи концентрации:

Съгласно DIN 58940:

Чувствителни:  $\leq 4$  mg/l

Резистентни:  $\geq 32$  mg/l

Тези минимални нива са валидни за *enterobacteriaceae*. За оценка при staphylococci, трябва да се имат в предвид тестовете с oxacillin.

Съгласно NCCLS:Enterobacteriaceae

Чувствителни:  $\leq 8$  mg/l

Резистентни:  $\geq 64$  mg/l

Staphylococcus spp.

Чувствителни:  $\leq 8$  mg/l

Резистентни:  $\geq 64$  mg/l

Methicillin- и oxacillin-резистентни staphylococci са резистентни на всички налични в момента  $\beta$ -лактамни антибиотици, дори да са изглеждали сензитивни *in vitro*.

Haemophilus spp.

Чувствителни:  $\leq 2$  mg/l

Отсъствието на резистентни щамове не позволява дефинирането на друга категория, освен "сензитивни".

Neisseria gonorrhoeae

Чувствителни:  $\leq 0.25$  mg/l

Отсъствието на резистентни щамове не позволява дефинирането на друга категория, освен "сензитивни".

Streptococcus pneumoniae

Чувствителни:  $\leq 1$  mg/l ( $\leq 0.5$  mg/l при менингит)

Резистентни:  $\geq 4$  mg/l ( $\geq 2$  mg/l при менингит)

В следващата таблица, клинично значимите патогени са класифицирани като чувствителни и резистентни на базата на *in vitro* и *in vivo* данни. При някои видове, ceftriaxone може да изглежда ефективен *in vitro*, но остава клинически неефективен. Поради това терм патогени са класифицирани като резистентни.

Преобладаването на придобили резисетентност индивидуални щамове може да варира по място и в течение на времето. Все пак - специално за адекватна терапия на тежки инфекции е необходима локална информация за резистентните щамове. Ако ефикасността на ceftriaxone е под въпрос поради локално състояние на резистентност, трябва да се проведе консултация с експерти.

**I. Чувствителни щамове:**

*Staphylococcus aureus* (methicillin-сензитивни)

*Staphylococcus spp.* (methicillin-сензитивни)



<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-сензитивни)
<i>Streptococcus spp.</i> (други видове освен <i>S. pneumoniae</i> )
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Citrobacter spp.</i> <sup>1)</sup>
<i>Enterobacter spp.</i> <sup>1)</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>2)</sup>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> (вкл. пеницилаза продуктиращи щамове)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i> <sup>2)</sup>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (вкл. пеницилаза продуктиращи щамове)
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>2)</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>2)</sup>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Serratia marcescens</i> <sup>1)</sup>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Actinomyces spp.</i>
<i>Clostridium spp.</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Treponema pallidum</i>
<b>II. Видове, чиято придобита резистентност може да създаде проблеми при употреба:</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>1)</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>1)</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>III. По природа резистентни видове:</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria spp.</i>
<i>Mycobacterium spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-резистентен (MRSA)
<i>Staphylococcus spp.</i> , methicillin- резистентен (MRS)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-резистентен)
<i>Campylobacter spp.</i>



<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

- 1) *Enterobacter*, *Citrobacter*, и *Serratia spp.* Може да развият резистентост по време на продължително лечение с цефалоспорици III генерация. Така, първично чувствителните изолати могат да бъдат резистентни след 3-4 дни от началото на терапията. Повторен тест на посладващи изолати се препоръчва.
- 2) Щамове от *E. coli*, *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, продуциращи широк спектър от  $\beta$ -лактамази (ESBLs), могат да бъдат клинично резистентни въпреки сензитивността си *in vitro*.

## 5.2 Фармакокинетични данни

Ceftriaxone е парентерален цефалоспорин от трета генерация. Ceftriaxone не се резорбира при перорално приложение.

### Бионаличност

След интрамускулно инжектиране, ceftriaxone се резорбира напълно и достига максимална плазмена концентрация след 2 - 3 часа.

### Разпределение

Ceftriaxone прониква добре в телесните тъкани и течности. След доза от 1 - 2 g, може да се установят концентрации в повече от 60 телесни тъкани и течности, които остават повече от 24 часа над MIC нива за повечето патогенни микроорганизми.

Обема на разпределение за здрави възрастни е 0.13 l/kg.

Ceftriaxone се свързва обратимо с албумина. Плазменото свързване с протеините е около 95 % при плазмена концентрация от < 100 mg/l, като свързаната част намалява с повишаването на концентрацията (до 85 % при плазмена концентрация от 300 mg/l).

При деца и кърмачета, средната дифузия през възпалени менинги е 17 % от плазмената концентрация. Този стойност е около 4 пъти по-висока от дифузията през невъзпалени менинги. Концентрацията на ceftriaxone в цереброспиналната течност е била > 1.4 mg/l 24 часа след интравенозно приложение на доза от 50 - 100 mg/kg телесно тегло.

При възрастни пациенти с менингит, приложението на 50 mg/kg телесно тегло е довело до концентрации в цереброспиналната течност за 2 - 24 часа, няколко пъти по-високи от минималните инхибиращи концентрации, необходими за повечето менингитни патогени. След 24 часа концентрацията в цереброспиналната течност е спаднала до 1  $\mu$ g/ml.

Ceftriaxone преминава плацентата и се екскретира в майчиното мляко в малки количества.

### Серумно ниво

След интравенозна инфузия на 1 g ceftriaxone за 30 min, серумната концентрация е била 123.2  $\mu$ g/ml непосредствено след приключване на инфузията и 94.81, 57.8, 20.2 и 4.6  $\mu$ g/ml след 1.5, 4, 12 и 24 часа след инфузията.

След интрамускулна инжекция на 1 g ceftriaxone, серумната концентрация е била 79.2  $\mu$ g/ml 1.5 часа и 58.2, 35.5 и 7.8  $\mu$ g/ml след 4, 12 и 24 часа след инжекцията.

### Биотрансформация



Ceftriaxone не се метаболизира системно. Все пак, той се разгражда биологически от микроорганизмите в тънкото черво.

#### Елиминиране

Елиминационният полуживот е 6 - 9 часа.

Тоталния плазмен клирънс е дозозависим и е между 10 - 22 ml/min. Бъбречния клирънс е 5 - 12 ml/min.

През първите 24 часа, 50 - 60 % от ceftriaxone се екскретира през бъбреците под непроменена форма и 40 - 50 % се секретира, също непроменен, с жлъчката в тънкото черво, където се извършва разграждане до неактивни метаболити.

Екскрецията в урината се осъществява посредством гломерулна филтрация. Тубуларна секреция не се осъществява. Поради това едновременното приложение на probenecid не води до повишаването на серумните нива.

#### Нелинеарност

За ceftriaxone е описана нелинеарна дозозависимост на серумната концентрация. Тази нелинеарност се манифестира от концентрационно зависимо понижаване на плазменото протеиново свързване, което може да доведе до съответно повишаване на разпределението и елиминирането.

#### Специална фармакокинетика

При новородени на 3 дни, елиминационният полуживот е около 16 часа а при 9-30 дневни новородени около 9 часа.

#### Пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция

При пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна и чернодробна функция елиминационният полуживот може да бъде удължен.

При терминална бъбречна недостатъчност елиминационното време на полуживот е удължено и е около 14 часа.

Ceftriaxone не се диализира. Това също се отнася и за перитонеална диализа и хемофилтрация.

### **5.3 Преклинични данни за безопасност**

Преклиничните данни доказват липсата на специални допълнителни рискове при хора, освен вече дискутираните в настоящата кратка характеристика на продукта. Тези данни се базират на конвенционални изследвания за определянето на безопасността, токсичността при многократно приложение, на генотоксичността и репродуктивната токсичност.

#### Интрамускулно приложение:

Lidocaine: виж продуктовата информация на лидокаиновите разтвори.

## **6 Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Няма

### **6.2 Несъвместимости**

Разтворите на ceftriaxone не трябва да се смесват с разтвори съдържащи други антибиотици поради възможна несъвместимост. Те също не трябва да смесват с други, освен по-горе



изброените разтвори за инфузия, и по-специално, ceftriaxone не трябва да се прилага заедно с други калций съдържащи разтвори, като разтворите на Hartmann или Ringer.

Освен това, на базата на литературни данни, ceftriaxone не е съвместим със следните лекарства: ampiciline, vancomycin, fluconazole, аминогликозиди и labetalol.

### 6.3 Срок на годност

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор: 36 месеца.

Приготвен разтвор: трябва да се използва незабавно.

### 6.4 Специални условия за съхранение

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор:

Да се съхранява при температура до 30 °С. Флакона да се съхранява в картонената кутия с цел предпазване от светлина..

Приготвен разтвор:

Химическата и физическа стабилност е определена за 24 часа при температура от 2 до 8°С.

От микробиологична гледна точка, готовият за употреба продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителя е отговорен за условията и периода преди употреба, който не трябва да превишава 24 часа при съхранение на температура от 2 до 8°С.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 50 ml с прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Вторична опаковка: 10 флакона.

### 6.6 Инструкции за употреба

По време на подготовката за интрамускулна или интравенозна инжекция, прахта се разтваря в светло жълт до кехлибарен разтвор.

Приготвеният разтвор трябва да се проверява визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици. Приготвеният продукт е предназначен за еднократна употреба. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

В никакъв случай ceftriaxone не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарства (с изключение на 1% разтвор на lidocaine hydrochloride, само за интрамускулни инжекции).

## 7. Притежател на разрешението за употреба

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41 D-66440 Blieskastel-Niederwürzbach

Германия

## 8. Регистрационен номер

## 9. Дата на първа регистрация

## 10 Последна редакция на текста

Декември 2005

## 11. Режим на предписване

По лекарско предписание

