

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ceftriaxone Novamed 1 g powder for injection
Цефтриаксон Новамед 1 g прах за инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>А-2431</u> , <u>07.07.08</u>
Одобрено: <u>13/26.02.08</u>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ceftriaxone Novamed 1 g

Всеки флакон съдържа:	Цефтриаксон натрий (цефтриаксон sodium) 1 g
-----------------------	---

След разтварянето на флакон с 10 ml ампула с разтворител, разтворът съдържа 100 mg цефтриаксон за ml.

Помощни вещества – вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ceftriaxone Novamed 1 g прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ceftriaxone Novamed е показан при терапията на следните инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към това лекарство, като:

- сепсис
- менингит
- коремни инфекции (перитонит, инфекции на жлъчния и гастроинтестинален тракт)
- инфекции на костите, ставите, кожата, меки тъкани и рани
- инфекции при пациенти с понижен имунитет
- инфекции на бъбреците и уринарния тракт (цистит, нефрит, уретрит)
- инфекции на респираторния тракт, специално пневмония, инфекции на очите, носа и гърлото
- генитални инфекции (включително гонококови инфекции)
- преоперативна профилактика
- лечение на Лаймската борелиоза.

4.2. Дозировка и начин на приложение



Възрастни и деца над 12-годишна възраст:

Обичайната доза е 1-2 g цефтриаксон, в две равни дози на 12 часа; възможно е да се приложи и един път дневно (на всеки 24 часа). При сериозни случаи на инфекции, причинени от умерено чувствителни микроорганизми, дозата може да бъде повишена до 4 g дневно в две равни дози.

Новородени, кърмачета и деца под 12 години: препоръчват се следните дози, един път дневно: при новородени (до 14 дни) от 20 до 50 mg/kg телесно тегло; да не се превишава тази доза (няма разлика между доносени и недоносени новородени). При кърмачета и деца (от 15 дни до 12 години), един път дневно от 50-75 mg/kg телесно тегло. Максималната дневна доза 2 g. При деца с тегло 50 kg или повече трябва да се прилага доза за възрастни. Доза от 50 mg/kg телесно тегло или по-голяма доза интравенозно трябва да се прилага чрез инфузия най-малко 30 минути.

Пациенти в старческа възраст: В случаи на пациенти в старческа възраст не е необходимо да се коригира дозата за възрастни.

Продължителност на лечението: варира в зависимост от курса на заболяването. Както при антибиотична терапия по правило, цефтриаксон трябва да се прилага 48-72 часа след отзвучаване на високата температура, или след получаване на данни за бактериална ерадикация.

Комбинирано лечение: синергичното действие между цефтриаксон и аминогликозидите е доказано при лечение на грам-отрицателни микроорганизми в експериментални условия. Въпреки, че повишаване на активността на тези комбинации не винаги може да се предвиди, трябва да се имат предвид сериозни и животозастрашаващи инфекции, причинени от микроорганизми като *Pseudomonas aeruginosa*. Поради физико-химичната несъвместимост на двете лекарства, те не трябва да се смесват в една спринцовка и се прилагат на различни инжекционни места в препоръчваната дозировка.

Специална дозировка

Бактериален менингит (кърмачета и деца): начална доза от 100 mg/kg телесно тегло (да не превишава 4 g) един път дневно. След идентифициране на причинителя и след като се определи неговата чувствителност, дозата може да се намали.

Ефективността на лечението е доказана срещу:

Neisseria meningitidis: 4 дни

Haemophilus influenzae: 6 дни

Streptococcus pneumoniae: 7 дни

Gonorrhoea: за лечение на гонореята (пеницилаза-положителни или пеницилаза - отрицателни) се предлага еднократна доза от 250 mg.



Преоперативна профилактика: за профилактика на постоперативните инфекции при контаминирани или потенциално контаминирани хирургични интервенции, се препоръчва еднократна доза от 1-2 g цефтриаксон 30-90 минути преди операция, според риска от инфекции. При колоректалната хирургия едновременното приложение на (но разделно) цефтриаксон е много ефективно, с или без представител на нитромидазолите.

Пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция:

Не е необходимо да се намалява дозата на цефтриаксон при пациенти с увредена бъбречна функция, при положение, че чернодробната функция е нормална. Само в случаи на претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min) дозата на цефтриаксон не трябва да превишава 2 g дневно.

При чернодробно увреждане не е необходимо да се намалява дозата, при положение, че бъбречната функция е интактна. При сериозна едновременна бъбречна и чернодробна дисфункция, трябва да се определят плазмените концентрации на цефтриаксон на редовни интервали.

При пациенти на диализа допълнителна доза след диализа не е необходима; необходимо е серумните концентрации да се мониторират, за да се определи необходимостта от коригиране на дозата, тъй като скоростта на елиминиране при тези пациенти може да бъде намалена.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране: за интравенозно инжектиране всеки флакон Ceftriaxone Novamed 1 g се разтваря в 10 ml стерилна вода за инжекции. Интравенозното приложение ще продължи между 2-4 минути.

За интравенозна инфузия флаконът Ceftriaxone Novamed 1 g трябва да се разтвори в 40 ml в един от следните не-съдържащи калций разтвори за инфузия: натриев хлорид 0,9%, натриев хлорид 0,45% + декстроза 2,5%, декстроза 5%, декстроза 10%, декстран 6% в декстроза 5%, инфузии на хидроксипропил скорбяла 6-10% или стерилна вода за инжекции. Интравенозната инфузия: IV инфузия трябва да се прилага най-малко 30 минути.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ceftriaxone Novamed е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към цефалоспорици. В случай на свръхчувствителност към пеницилин и възможността за кръстосана алергична реакция трябва да се има предвид.

Също така той е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за гастроинтестинални заболявания, специално улцерозен колит, регионални ентеритиди или колит, свързан с антибиотици и при пациенти с анамнестични данни



хеморагични болести, където може да се появи хипопротромбинемия и възможен кръвоизлив.

Ceftriaxone Novamed може да измести билирубина от серумния албумин, следователно неговото използване е противопоказано при новородени (специално недоносени) с риск от развитие на билирубинова енцефалопатия.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Тъй като това лекарство съдържа 83 mg натрий на един грам цефтриаксон, това трябва да се има предвид при пациенти с бедна на натрий диета.

Възможна е поява на нежелани събития с летален изход след едновременно приложение на цефтриаксон с калций или продукти, съдържащи калций. Цефтриаксон е несъвместим с калций-съдържащи разтвори като разтвор на Хартман или разтвор на Рингер.

СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Както и при другите цефалоспорини, дори при детайлно снета анамнеза не може да бъде изключен анафилактичен шок, и ако възникне такъв следва незабавно да бъдат предприети съответни мерки.

Описани са няколко случая на псевдо-мембранозен колит при употребата на почти всички антибактериални агенти, включително цефтриаксон. Следователно е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти с диария, появяваща се след приема на антибактериални агенти.

По-леките случаи могат да се повлияят от прекратяване приема на препарата. Тежките случаи могат да изискват заместителна терапия с течности, електролити и протеини.

Подобно на други антибактериални агенти може да възникне суперинфекция, причинена от резистентни микроорганизми.

Наблюдавани са ехографски сенки в жлъчния мехур след прием на дози, по-високи от препоръчителните. Тези сенки представляват преципитати на калциев цефтриаксон и изчезват след прекратяване приема на лекарството.

В редки случаи тези находки могат да бъдат свързани с проява на симптоми. Ако тези симптоми персистират, препоръчително е провеждането на неоперативно, консервативно лечение.

Във всеки един от тези случаи лекарят трябва да обмисли евентуалното прекратяване на терапията с цефтриаксон.

Безопасността и ефективността на приложението на цефтриаксон при новородени, кърмачета и деца са установени за дозите, детайлно описани в част „Дозировка и начин на приложение“.



Различни изследвания са доказали, че цефтриаксон подобно на другите цефалоспорини може да измести билирубина от серумния албумин. Особено внимание се изисква при употреба на цефтриаксон при новородени с хипербилирубинемия.

Кръвната картина трябва да се контролира редовно при продължително лечение с цефтриаксон.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВА И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

До момента не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция при едновременното прилагане на различни дози цефтриаксон и мощни диуретици /напр. фуросемид/ във високи дози.

Няма данни, че цефтриаксон повишава нефротоксичността на аминоклюкозидите при едновременно приложение с цефтриаксон.

Молекулата на цефтриаксон не съдържа N-метилтиотетразолова група, която да е била свързана с поява на дисулфирам-подобни ефекти, когато по време на лечение с някои цефалоспорини се приеме алкохол.

Елиминацията на цефтриаксон не е променена от пробенецид.

Ин витро е наблюдаван антагонистичен ефект при комбинация на хлорамфеникол и цефтриаксон.

При пациенти, лекувани с цефтриаксон в редки случаи Кумбс тестът може да бъде с фалшиво положителни резултати. Както и при други антибиотици, може да причини фалшиво положителни резултати в изследванията за галактоземия.

Не-ензимните методи за определяне на глюкоза в урината също могат да дадат фалшивоположителни резултати. Поради тази причина, определянето на глюкоза в урината трябва да се става с ензимни методи по време на лечението с цефтриаксон.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Няма експериментални данни за ембриопатични и тератогенни ефекти, които се отнасят за цефтриаксон, въпреки че както всички лекарства, приложението по време на бременност трябва да се има предвид само ако очакваните ползи за майката превишават възможните рискове за плода.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Няма данни за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите реакции се класифицират в следните категории:

Много чести:	≥10%
Чести:	≥1% и <10%
Нечести:	≥0,1% и <1%



Редки: $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Много редки: $< 0,01\%$

При определени случаи са наблюдавани следните нежелани реакции по време на използването на цефтриаксон, които са обратими, спонтанно или след прекратяване на лечението:

Стомачно-чревни нарушения /приблизително 2% от случаите/ със забавена чревна моторика или диария, гадене, повръщане, стоматит или глосит.

Нарушения на кръвта /приблизително 2%/: еозинофилия, левкопения, гранулоцитопения, хемолитична анемия, тромбоцитопения. Установени са изолирани случаи на агранулоцитоза $< 500 \text{ mm}^3$, въпреки че голямата част от тях са с дози, равни или по-високи от 20 g.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан /приблизително 2%/: екзантема, алергичен дерматит, сърбеж, уртикария, едем, мултиформена еритема, синдром на Стивън-Джонсън /блистери, десквамация и екслоиация на кожата и мукозните мембрани: може да засегне очите или други органи и системи/.

Общи нарушения: Много рядко са докладвани - главоболие, слабост, симптоматични преципитати на калциев цефтриаксон в жлъчния мехур, повишаване на чернодробните ензими, олигурия, повишаване на серумния креатинин и/или урея, микози на гениталния тракт, повишена температура, тремор и анафилактични или анафилактоидни реакции /бронхоспазъм, хипотония/.

Много рядко: псевдомембранозен ентероколит, коагулационни нарушения, левкоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза, базофилия, жълтеница, глюкозурия, хематурия, серумна болест, метеоризъм, диспепсия, сърцебиене и епистаксис.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Преходна болка може да се появи на мястото на интрамускулното инжектиране, предимно с по-високи дози. Обикновено не достатъчно да се прекъсне лечението. Интравенозното инжектиране, предимно с по-високи дози и за продължително време, може да причини химични асептични възпалителни флебити и при особено редки случаи тромбофлебита, при което се препоръчва често редуване на вените за приложение и бавно инжектиране (2-4 минути).

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

В случай на предозирание, хемодиализата и перитонеалната диализа не редуцират концентрацията на лекарството. Няма специфичен антидот. Лечението на предозиранието трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Лечението трябва да се прекъсне в случай на реакции на свръхчувствителност и пациентът да се лекува с подходящи лекарства (напр. единствено или други



пресорни амини, антихистамини или кортикостероиди), кислород и командно дишане, включително интубация.

Ако се появят гърчове лечението с Ceftriaxone трябва да се прекрати. Антиконвулсивно лечение може да се приложи, ако е необходимо според клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Класификация: J01DD 04

Механизъм на действие

Ceftriaxone е широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик за парентерална употреба.

Цефтриаксон притежава бактерицидно действие, дължащо се на инхибирането на синтеза на бактериалната клетъчна стена, което води до клетъчна смърт. Цефтриаксон е стабилен срещу редица бактериални бета-лактамази и е активен срещу широк спектър от бактериални патогени, включващи както Грам-положителни, така и Грам-отрицателни щамове. Цефтриаксон обикновено е активен срещу микроорганизми *ин витро* или при клинични инфекции (вижте *Терапевтични показания*).

Грам-отрицателни аероби:

Acetobacter calcoaceticus, *enterobacter aerogenes*, *enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter diversus*, *Citobacter freundii*, *Providencia sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, цефтриаксон е също активен срещу много щамове на *Pseudomonas aeruginosa*.

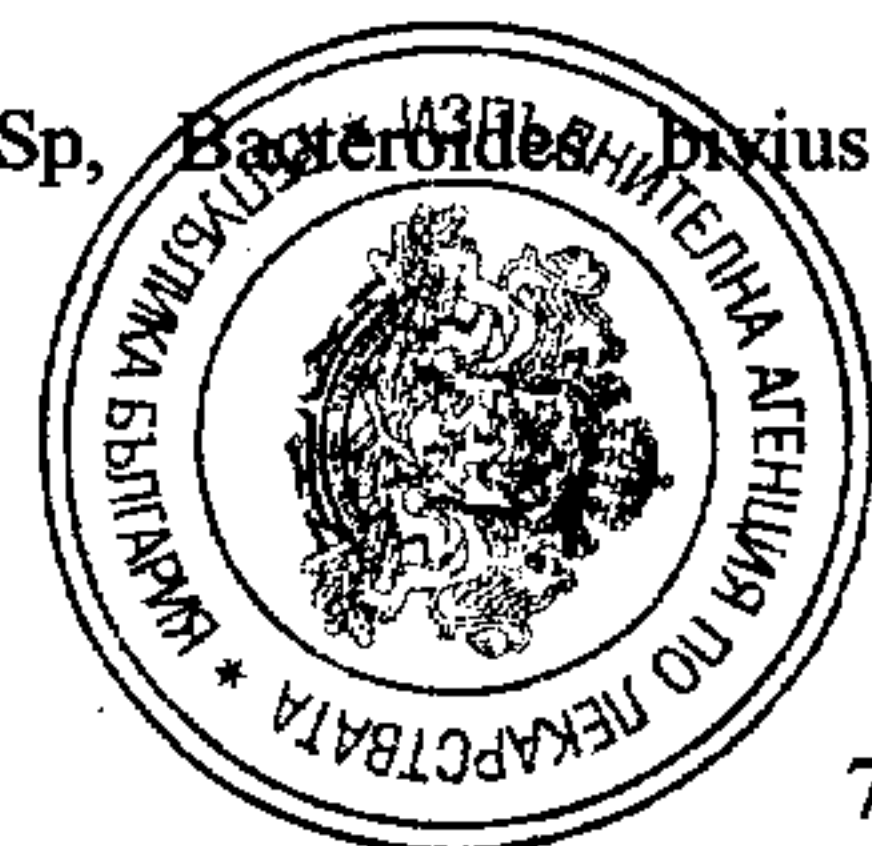
Грам-положителни аероби:

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans del Gruppo Streptococci*, *Streptococcus agalactiae*. МРСА са резистентни към цефалоспорини, включително цефтриаксон, както и повечето щамове стрептококи гр. D и ентерококи.

Анаероби:

Bacteroides fragilis, *Clostridium Sp*, *Peptostreptococcus Sp*, *Bacteroides bivius*, *Bacteroides melaninogenicus*.

5.2. Фармакокинетични свойства



Фармакокинетиката на ceftriaxone е нелинейна и всички основни фармакокинетични параметри, с изключение на елиминационния полуживот, са зависими от дозата, въз основа на общите концентрации на лекарството.

Абсорбция: максималната плазмена концентрация след еднократна интрамускулна доза от 1 g е около 81 mg/l и се достига до 2-3 часа след приложение. Площта под кривата "плазмена концентрация-време", след интрамускулно приложение е същата, както при интравенозно приложение на еквивалентна доза, което показва, че бионаличността на цефтриаксона, приложен интрамускулно е 100 %.

Разпределение: Обемът на разпределение на цефтриаксон е 7-12 l. Цефтриаксон притежава отлични свойства на проникване в тъканите и телесните течности след доза от 1-2 g.

След интравенозно приложение, концентрациите са значително по-високи от минималната инхибиторна концентрация за голяма част от патогените, отговорни за инфекциите, могат да се установят след 24 часа в повече от 60 тъкани и телесни течности, включително бял дроб, сърце, жлъчен и чернодробен тракт, тонзили, средно ухо и назална мукоза, кости и цереброспинална, плеврална, простатна и синовиална течност.

Цефтриаксон прониква през възпалените менинги на новородени, кърмачета и деца. Концентрациите на цефтриаксон в цереброспиналната течност са по-големи от 1,4 mg/l, 24 часа след интравенозно приложение на Ceftriaxone в дози 50-100 mg/kg (съответно новородени и кърмачета). Максималната концентрация в цереброспиналната течност се достига 4 часа след интравенозна инжекция, като се получава стойност от 18 mg/l. При бактериалните менингити, средната стойност на дифузия е 17% в сравнение с плазмената концентрация, докато тя е 4% при пациенти с асептични менингити.

При възрастни пациенти с менингит, инжектирането на 50 mg/kg осигурява концентрации в цереброспиналната течност няколко пъти по-високи от необходимата минимална инхибиторна концентрация за голямата част от микроорганизмите, причиняващи менингити, които се достигат между 2 и 24 часа.

Ceftriaxone преминава плацентната бариера и се екскретира в кърмата в ниски концентрации.

Свързване с протеини: Ceftriaxone се свързва обратимо с плазмения албумин и това свързване намалява при повишаване на концентрацията. По този начин свързване 95% при плазмени концентрации < 100 mg/l, достига 85% при 300 mg/l концентрации. Поради ниското албуминово съдържание в цереброспиналната течност, частта от свободния цефтриаксон е по-голяма от тази в плазмата.

Метаболизъм: Ceftriaxone не се метаболизира системно, само чрез чревната флора трансформира в неактивни метаболити.



Елиминиране: общият плазмен клирънс е 10-22 ml/min. Бъбречното елиминиране е 5-12 ml/min. 50-60% Ceftriaxone се екскретира непроменен в урината, докато 40-50% се екскретира чрез жлъчката, също в непроменена форма. Елиминационният полуживот при възрастни е приблизително 8 часа.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации: приблизително 70% от дозата се екскретира в урината на новороденото. При кърмачета под 8 дни и пациенти в старческа възраст над 75 години, елиминационният полуживот е обикновено 2-3 пъти от този при млади хора. При пациенти с бъбречна или чернодробна дисфункция, фармакокинетиките на Ceftriaxone са променени само минимално (и елиминационният полуживот се повишава леко. Ако е увредена само бъбречната функция, елиминацията чрез жлъчката се повишава, ако е увредена само чернодробната функция, след това бъбречното елиминиране се повишава.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Повторното приложение при животни разкрива известни обратими вторични ефекти на трета генерация цефалоспорини, приложени парентерално във високи дози (напр. промени в лабораторни параметри, чревни нарушения, и определено ниво на нефротоксичност). Специфичен вторичен ефект на Ceftriaxone е образуване на камъни в жлъчния мехур на кучета и в по-малка степен при маймуни.

Проучванията върху токсичността са проведени върху репродукцията на мишки и плъхове в дози до 20 пъти по-високи от човешките 2 g/дневно (586 mg/kg/дневно при плъхове), без данни за ембриотоксичност, фетотоксичност, тератогеност или нежелани реакции върху мъжката и женска фертилност, върху раждането, пренаталното или постнатално развитие. При примати няма данни за ембриотоксичност или тератогенност в дози приблизително 3 пъти по-високи от тези при хора (84 mg/kg/дневно при маймуни).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ceftriaxone Novamed 1 g прах за инжекционен разтвор: няма.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Ceftriaxone Novamed не трябва да се прибавя към разтвори, съдържащи калций, например Hartman или Ringer.

Ceftriaxone Novamed е несъвместим с амсакрин, ванкомицин, фуконазол и аминогликозиди.



Беталактамните антибактериални антибиотици (пеницилини и цефалоспорини) и аминокликозидите могат взаимно да се инактивират. Ако се прилагат едновременно, това трябва да стане на отделни инжекционни места. Да не се смесват в една спринцовка или флакон.

6.3. Срок на годност

Ceftriaxone Novamed 1 g прах за инжекционен разтвор - Продуктът е стабилен 3 години, когато се съхранява на стайна температура и в оригиналната опаковка.

Стабилност на готовия разтвор: готовият разтвор запазва химичната и физична стабилност 8 часа при 25 °С или 24 часа при 2 – 8 °С.

6.4. Специални условия при съхранение

Преди разтваряне да се съхранява в оригиналния контейнер, запечатан при температура под 25 °С.

6.5. Данни за опаковката

Ceftriaxone ovamed 1 g прах за инжекционен разтвор:

- Картонена кутия, съдържаща стъклен флакон с бромобутилова капачка и запечатан с flip-off капачка, с 1 g натриев цефтриаксон.
- Болнична опаковка – х 50, х 100 флакона.

6.6. Указания при употреба

За интравенозно инжектиране флаконът Ceftriaxone Novamed се разтваря с разтворител.

За интравенозна инфузия флаконът Ceftriaxone Novamed трябва да се разтвори в 40 ml в един от следните не-съдържащи калций разтвори за инфузия: натриев хлорид 0,9%, натриев хлорид 0,45% + декстроза 2,5%, декстроза 5%, декстроза 10%, декстран 6% в декстроза 5%, инфузии на хидроксиетил скорбяла 6-10% или стерилна вода за инжекции. Интравенозната инфузия трябва да продължи най-малко 30 минути.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Новамед ООД
ул. "Овчо поле" № 122
София 1303, България

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ



Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Avda. Gran Capitan N 10, 08970 Sant Joan Despi
Barcelona, Испания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
Май 2008

