

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MEDAXONE 2G

(Ceftriaxone)

1. Име на лекарствения продукт

Medaxone 2g / Медаксон 2g

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11990/04.12.07	
686/22.11.05	<i>[Signature]</i>

2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон от 2g Medaxone съдържа като лекарствено вещество 2g ceftriaxone, като хидрирана двунариева сол на ceftriaxone.

3. Лекарствена форма

Стерилен прах за инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Показания

Пневмония.

Септицемия.

Менингит.

Инфекции на костите, кожата и меките тъкани.

Инфекции при неутропенични пациенти.

Гонорея.

Периоперативна профилактика на инфекции, свързани с хирургията.

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от тестовете за чувствителност на микроорганизмите.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За приложение чрез дълбока интрамускулна инжекция, бавна интраинтравенозна инжекция или чрез бавна интравенозна инфузия, като се следват указанията за разтваряне.



Общи препоръки за дозиране:

Реалната дозировка и начин на приложение трябва да бъдат определени на базата на тежестта на инфекцията, чувствителността на причиняващия микроорганизъм и състоянието на пациента. Обикновено се получава задоволителен терапевтичен отговор с еднократно дневно прилагане. Продължителността на лечението зависи от прогресията на болестта. Приложението на антибиотика трябва да бъде продължено за от 48 до 72 часа, след получаване на доказателства за бактериална ерадикация, или след като пациентът стане афебрилен.

Възрастни и деца на възраст над 12 години:

Нормалната лечебна доза е 1g, приложен като еднократна дневна доза. При тежки инфекции, дозата може да бъде повишена на обикновено 2 до 4g, прилагани като еднократна доза на всеки 24 часа.

Гонорея (остра, неусложнена):

Интрамускулно приложение на еднократна доза от 250mg. Едновременното приложение на probenecid не е показано.

Периоперативна профилактика:

Обикновено се прилага 1g като еднократна интрамускулна инжекция или бавно интравенозно. За профилактика при колоректална хирургия трябва да бъдат приложени 2 g интрамускулно, чрез бавна интравенозна инжекция или бавна интравенозна инфузия. Прилага се заедно с подходящ продукт, ефективен срещу анаеробни бактерии.

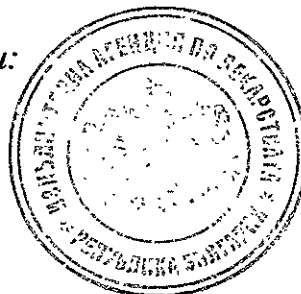
Хора в напреднала възраст:

Не е налага промяна на дозата при хора в напреднала възраст, освен ако не е налична чернодробна и бъбречна недостатъчност.

Новородени:

Дневната доза е между 20 и 50 mg/kg т.т., дневната доза не трябва да надвишава 50 mg/kg т.т. Ако бъде използван интравенозен път на приложение, дозата трябва да бъде прилагана за време над 60 минути, за да се намали изместването на билирубина от албумина, и по този начин да се намали риска от възможна билирубинова енцефалопатия (виж също “Противопоказания” и “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Деца на възраст над 6 седмици до 12 години:



Дозировката е зависима от теглото. Нормалната лечебна доза е 20-50 mg/kg т.т. / дневно, прилагана като еднократна дневна доза. При тежки инфекции може да бъде прилагана доза до 80 mg / kg т.т. / дневно, като еднократна дневна доза. При деца с телесно тегло 50 kg и повече трябва да се използва обичайната доза за възрастни. Дози от 50mg / kg т.т. или по-високи трябва да бъдат приложени чрез бавна интравенозна инфузия с минимална продължителност от 30 минути. Дози по-високи от 80 mg / kg т.т. не трябва да бъдат прилагани, поради наличието на повишен риск от билиарна преципитация.

Чернодробна недостатъчност:

Не се налага промяна на дозата, ако не е налично и бъбречно увреждане.

Бъбречна недостатъчност:

Не се изисква адаптиране на дозата при лека до умерена бъбречна недостатъчност, ако не налична и чернодробна недостатъчност. В случай на тежка бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс по-нисък от 10 ml/min, дневната доза трябва да бъде ограничена до 2g или по-малко.

Чернодробна недостатъчност с бъбречна недостатъчност:

През определени интервали от време трябва да бъдат определяни плазмените концентрации на ceftriaxone и ако се налага, и коригиране на дозата.

Пациенти на диализа:

След диализа е необходима допълнителна доза. Тъй като степента на елиминиране може да варира при тези пациенти, трябва да се мониторира плазмените концентрации, за да се определи дали се налага коригиране на дозата.

4.3. Противопоказания

Пациенти с известна свръхчувствителност към някой от цефалоспориновата група антибиотици.

Употреба при новородени с жълтеница, хипоалбуминемия, или с ацидоза, или които имат други състояния, включително недоносени, при които е възможно нарушение на свързването на билирубина.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Не трябва да се надвишават препоръчаните дневни дози.

Повишено внимание следва да се упражнява при приложение на ceftriaxone на пациенти, които в миналото са имали реакции на свръхчувствителност, особено анафилактика, към пеницилини или други не-цефалоспоринови бета-лактамни антибиотици. Има съобщения за кръстосана свръхчувствителност между тези антибиотици и цефалоспоринови. При случай на анафилактичен шок, се налага незабавно лечение.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, съпроводена с чернодробна недостатъчност се налага намаляване на дозата (виж също “Дозировка и начин на приложение”).

Поради високото плазмено свързване, ceftriaxone може да измести билирубина от серумния албумин и да причини хипербилирубинемия. Трябва да бъде използван с внимание при новородени, и е противопоказан при новородени с ацидоза, хипоалбуминемия или жълтеница (виж също “Противопоказания”). Препоръчва се повишено внимание при приложение на преждевременно родени деца.

Ceftriaxone disodium може да преципитира в жлъчния мехур, тези преципитати са видими като сенки при ултразвуково изследване. Въпреки че, това може да се случи на пациента във всяка възраст, но е по-вероятно при кърмачета и малки деца, които обикновено получават пропорционално по-висока доза на база телесно тегло. Наличен е повишен риск от жлъчна преципитация, ако се прилагат дози надвишаващи 80 mg/kg т.т., и затова такива дози трябва да бъдат избягвани. При наличие на ясни доказателства за развитие на жлъчни камъни или остър холецистит при деца, лекувани с ceftriaxone, се препоръчва консервативно лечение.

Характерно е за цефалоспориновия клас антибиотици да се абсорбира върху повърхността на червените кръвни клетки и да реагират с антитела, произвеждани срещу лекарството, което води до развитие на положителен тест на Coombs, а понякога, до лека хемолитична анемия. Може да има кръстосана реактивност с пеницилини (виж също “Лекарствени и други взаимодействия”).

При някои лекувани с ceftriaxone пациенти е имало редки съобщения за случаи на панкреатит, вероятно свързан с билиарна обструкция. При повечето от тези случаи, при тези пациенти са били налични рискови фактори за билиарна стаза и билиарни отлагания, като предхождащи основното лечение, тежко заболяване, или тотално парентерално



хранене. Въпреки това, не може да бъде дефинитивно изключена възможността за отключваща или за роля на ceftriaxone като кофактор за билиарна преципитация.

Препоръчително е по време на лечението да бъдат правени регулярни и периодични изследвания на кръвната картина (виж също “Нежелани лекарствени реакции”).

Макар и рядко, има повишен риск от обратими симптоматични преципитати на calcium ceftriaxone в урината на пациенти, които са много млади, неподвижни или недостатъчно хидратирани (виж също “Нежелани лекарствени реакции”).

Всеки грам ceftriaxone, съдържа приблизително 3.6 mmol натрий. Това трябва да бъде взето предвид при лечение с високодозови режими на пациенти, които са на бедна на натрий диета.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени продукти:

Аминогликозидни антибиотици: при съвместна употреба с ceftriaxone не е наблюдавано повлияване на действието или повишаване на нефротоксичността на аминогликозидите.

Chloramphenicol: Наблюдавани са антагонистични ефекти на ceftriaxone и chloramphenicol.

Диуретици: Съвместното приложение на ceftriaxone и диуретици не е довело до бъбречно увреждане.

Лабораторни тестове:

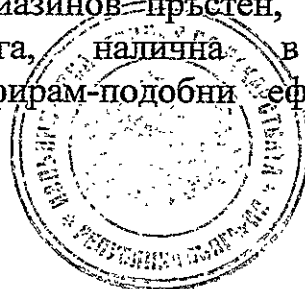
Тест на Coombs: Рядко, това може да доведе до фалшиво положителни резултати.

Галактоземия: Приложението на ceftriaxone може да доведе до фалшиво положителни резултати.

Глюкоза в урината: Не-ензимните методи за глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати. По време на лечение с ceftriaxone, изследванията за глюкоза в урината трябва да се извършват с ензимни методи за изследване.

Храна:

Алкохол: Ceftriaxone има N-метилтиотриазинов пръстен, вместо N-метилтиотетразолна странична верига, налична в другите цефалоспорини и свързана с дисулфирам-подобни ефекти, при



приложение с алкохол. Той може въпреки това да има потенциал да причинява подобна реакция с алкохол и поради това тези пациенти трябва да бъдат предупредени да избягват алкохола, по време на лечението с ceftriaxone.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: При проучвания с животни, ceftriaxone не е свързан с нежелано фетално развитие, но подобни проучвания не винаги са показателни за поведението при хора. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при хора, и безопасността при бременност не е установена. Употребата при бременност не се препоръчва, освен ако не е наложителна, и трябва да бъде разгледана потенциалната полза срещу непознатите възможни рискове.

Кърмене: Ceftriaxone се екскретира в малки количества в кърмата. Препоръчително е внимание при кърмене и трябва да бъде даден съвет кърменето да бъде преустановено по време на лечението.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено влияние на ceftriaxone върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Познатите нежелани лекарствени реакции са изредени по системи.

Централна нервна система: Има малко съобщения за главоболие и световъртеж.

Дерматологични: Има случаи на кожни реакции, включително алергичен дерматит, оток, сърбеж, уртикария, макулопапуларен обрив и екзантем. Има изолирани съобщения за по-тежки кожни реакции; еритема мултиформе, синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза) и синдром на Stevens-Johnson.

Стомашно-чревни: Това са най-честите нежелани лекарствени реакции. Най-честа е редки изпражнения или диария. В случай на профузна, водниста и кървава диария трябва да се вземе предвид възможността за псевдомембранозен колит, поради суперинфекция с *Clostridium difficile*, трябва да се направят съответни изследвания, и ако бъде потвърдена да се започне подходящо лечение. Понякога има съобщения за гадене и/или повръщане, стоматит, и глосит.



Генито-уринарен тракт: След приложение на ceftriaxone, има редки съобщения за уринарни преципитати на калциев ceftriaxone, те са симптоматични и обратими, и с повишен риск са млади, имобилизирани или дехидратирани пациенти. В изолирани случаи, след тази реакция, се проявяват анурия и бъбречна недостатъчност. Има редки съобщения за глюкозурия, хематурия, олигурия. Редки съобщения за гъбична суперинфекция на гениталния тракт.

Хематологични: Има съобщения за всички степени на анемия, включително хемолитична анемия, агранулоцитоза, еозинофилия, левкопения, неутропения и тромбоцитопения. Съобщения за положителен тест на Coombs. Редки съобщения за удължаване на протромбиновото време, свързано с ceftriaxone.

Чернодробни: Има съобщения за преходно повишение на чернодробните функционални тестове.

Имунологични: Има редки съобщения за анафилактичен тип реакции, включително бробрхоспазъм и ангионевротичен оток. Рядко са съобщавани лекарствена треска и тръпки.

Място на инжектиране: Веднага след интрамускулна инжекция, може да бъдат почувствани болка и дискомфорт на мястото на инжектиране, това обикновено е поносимо и преходно. След интравенозно приложение има редки случаи на локален флебит, който може да се намали чрез използване на бавна интравенозна инжекция, с продължителност 2-4 минути.

Бъбречни: Редки случаи на повишени нива на серумен креатинин. На ултразвуково изследване са засечени преципитати на калциев ceftriaxone, понякога обърквани с жлъчни камъни. Тези жлъчни преципитати обикновено са наблюдавани след повишаване на дозата за възрастни над 2 g / дневно, или над еквивалента при деца. Тези преципитати понякога могат да водят до симптоми, и в такива случаи се препоръчва нехирургично лечение, и трябва да се има предвид прекъсване на ceftriaxone. Тези преципитати обикновено изчезват след спиране на лечението. Показано е, че има повишен риск от такива преципитати, свързан с продължителност на лечение над 14 дни, бъбречна недостатъчност, тотално парентерално хранене, или недостатъчна хидратация. Изолирани случаи на панкреатит, въпреки че не може да бъде демонстрирана дифинитивна причинно-следствена връзка с ceftriaxone.

Суперинфекция: Подобно на всички широкоспектърни антибиотици, може да се появи суперинфекция с резистентни микроорганизми, дрожди или гъбички. Ако това се случи, трябва да бъдат започнати подходящи терапевтични мерки.



4.9. Предозиране

Не се очаква предозирането да бъде практически проблем, и литературата не съдържа съобщения за предозиране. Симптомите на предозиране се очаква да бъдат подобни на онези описани като нежелани реакции.

Няма специфичен антидот на *ceftriaxone sodium*, и хемодиализата или перитонеалната диализа няма да намалят серумните концентрации на лекарствения продукт. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо, и пациента да се проследява отблизо.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Ceftriaxone е 2-аминотиазоллил метокси-иминов цефалоспоринов дериват от трета генерация, с бактерицидна активност срещу Грам-отрицателни и Грам-положителни микроорганизми. *Ceftriaxone* инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена на активно делящите се клетки, чрез свързване на един или повече пеницилин свързващи протеини. Тези протеини се свързват с мембраната на бактериалната клетъчна стена и играят роля в синтеза на клетъчната стена. Резултатът е дефектна клетъчна стена, която е осмотично нестабилна. Има също хипотеза, че цефалоспорините намаляват наличността на инхибитор на муреинхидролазата, ензим ангажиран в клетъчното делене. Ако не е инхибиран, ензимът може да унищожи интегритета на клетъчната стена.

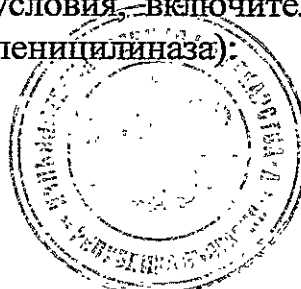
Характерен белег на *Ceftriaxone* е относително продължителния плазмен елиминационен полуживот – приблизително 8 часа, което прави дозирането един път дневно особено подходящо за повечето пациенти.

Микробиология:

Спектърът на активност включва едновременно аеробни и някои анаеробни щамове.

Ceftriaxone обичайно показва активност срещу следните микроорганизми *in vitro* и при клинични условия, включително към щамове, които произвеждат бета-лактамаза (пеницилиназа):

Грам-положителни аеробни бактерии:



Staphylococcus aureus (включително пеницилаза-продуциращи щамове); *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* група В), *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* група А), и *Streptococcus viridans*.

Трябва да се отбележи, че резистентните на метицилин *Staphylococcus* sp. са резистентни на цефалоспорини, включително ceftriaxone, и повечето от щамове енттерококи, включително *Enterococcus faecalis*, са резистентни. Ceftriaxone е неефективен срещу *Listeria monocytogenes*.

Грам-отрицателни аеробни бактерии:

Acinetobacter lwoffii (съществуват резистентни щамове), *Aeromonas* sp., *Alcaligenes* sp., *Branhamella catarrhalis* (*Moraxella catarrhalis*), *Campytophaga* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., (съществуват резистентни щамове), *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* sp., *Moraxella* sp., *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включително пеницилаза продуциращите щамове), *N. meningitidis*, *Pausteuella multocida*, *Plesimonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* sp., *Salmonella* sp. (включително *Salmonella typhi*), *Serratia* sp. (включително *Serratia marcescens*), *Shigella* sp., *Vibrio* sp. (включително *Vibrio cholerae*) и *Yersinia* sp. (включително *Yersinia enterocolitica*).

Анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии:

Clostridium sp., с изключение на *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* sp., с изключение на *Fusobacterium mortiferum* и *F. Varium*, *Peptococcus* sp., и *Peptostreptococcus* sp.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ceftriaxone се определя основно от зависимото от концентрацията му свързване със серумния албумин. При повечето терапевтични концентрации, несвързаната фракция на ceftriaxone е приблизително 5%, като нараства до 15% при концентрация от 300mg/l. Концентрацията на свободен ceftriaxone в интерстициалната течност е съответно по-висока от плазмената концентрация, поради по-ниското съдържание на албумин в интерстициалната течност.

Интрамускулното приложение на 500mg ceftriaxone води до върхови плазмени концентрации от 40mg – 70mg/l за 60 минути. Бионаличността след приложение е 100%.



Интравенозното приложение води до върхови плазмени концентрации от приблизително 120mg/l след доза от 500mg, и 200mg/l, след доза от 1g.

30-минутна инфузия на 2g води до плазмени нива от около 250mg/l.

Основният път на екскреция е чрез бъбреците, почти изцяло като резултат на глумерулна филтрация, и приблизително 60% от дозата се екскретира в урината като непроменен ceftriaxone. Останалата част от дозата се екскретира чрез жлъчката и чревния тракт. Съобщеният бъбречен клирънс е 5-12ml/min, с общ плазмен клирънс от 10-22 ml/min. Полуживотът на елиминиране при възрастни е приблизително 8 часа, като дозата, начина на приложение и многократното дозиране не повлияват значително полуживота.

При новородени, приблизително 80% от дозата се екскретира в урината по време на първите 7 дни, като съотношението намалява до нива подобни на тези при възрастните, след първите 30 дни от живота. Като разлика, при пациенти в напреднала възраст, елиминационният полуживот е обичайно около два, три пъти по-продължително, в сравнение с по-млади възрастни, всяко намаление на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст може да доведе до удължен полуживот. Събраните до момента данни за ceftriaxone обаче показват, че не се налага промяна в схемата на дозиране.

Елиминационният полуживот е само малко удължено при чернодробна или бъбречна недостатъчност; самостоятелната бъбречна недостатъчност води до повишена билиарна екскреция, самостоятелната чернодробна недостатъчност води до компенсаторно повишение на бъбречното елиминиране.

Ceftriaxone преминава невъзпалени и възпалени менинги, което води до концентрации между 4%-17% от съответните плазмени нива.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма значими данни за предписващия, които не са отразени на друго място в КХП.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.



6.2. Физико-химични несъвместимости

Разтворите на ceftriaxone sodium не трябва да бъдат добавяни или смесвани с разтвори, съдържащи други лекарствени продукти. Ceftriaxone е несъвместим, особено, с калций-съдържащи разтвори. По литературни данни ceftriaxone е несъвместим с аминокликозидни антибиотици, ampicillin, fluconazole, labetalol, и vancomycin.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Прах за инжекционен разтвор: да се съхранява на сухо, защитено от светлина място, при температура под 25°C.

Приготвен разтвор: препоръчва се приготвените разтвори да се използват веднага. Продуктът не съдържа никакви антимикуробни консерванти. Мощността се запазва за 6 часа на стайна температура, или за 24 часа, съхраняван в хладилник (2 - 8°C).

6.5. Данни за опаковката

Съглени флакони, с гумена запушалка и алуминиева капачка. Вторичната опаковка съдържа 10 или 100 броя флакони.

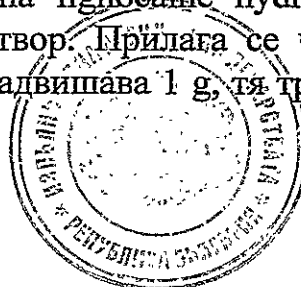
6.6. Указания за употреба

Разтваряне за инжекция или инфузия:

Разтварянето трябва да бъде извършено при подходящи условия и при съответните предпазни мерки, за да се избегне микробно замърсяване. Препоръчително е да се използват прясно приготвени разтвори; разтворите запазват задоволително действие до шест часа на стайна температура, и до двадесет и четири часа при 2 до 8°C. След разтваряне се получава бледо жълт, до кехлибарен на цвят разтвор.

Интрамускулна инжекция:

Разтварянето става с 1%-ен разтвор на lignocaine hydrochloride; 1g трябва да бъде разтворен с 3.5ml разтвор. Прилага се чрез дълбока интрамускулна инжекция. Ако дозата надвишава 1 g, тя трябва да бъде



разделена и приложена на повече от едно места за инжектиране. След разтваряне с lignocaine, не трябва да се прилага интравенозно.

Интравенозна инжекция:

Разтваряне с вода за инжекции; 1 g трябва да бъде разтворен в 10 ml вода за инжекции. Прилага се чрез бавна интравенозна инжекция над две до четири минути.

Интравенозна инфузия:

Разтварянето на ceftriaxone 2 g трябва да бъде направено с 40 ml подходящ инфузионен разтвор, без калций. Подходящи са следните инфузионни разтвори: разтвори на dextrose 5% или 10%, разтвор на sodium chloride, разтвор на sodium chloride 0.45% и dextrose 2.5%, dextran 6% в разтвор на dextrose 5% и разтвори на hydroxyethyl starch 6%-10%. Приложението трябва да стане чрез бавна интравенозна инфузия, с продължителност най-малко 30 минути. Разтворът не трябва да бъде добавян или смесван с разтвори, съдържащи други добавки. Ceftriaxone не е подходящ за употреба със съдържащи калций разтвори, като разтворите на Hartmann и Ringer.

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

8. Регистрационен №

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Последна редакция на текста

