

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтриаксон – Чайкафарма 1 g прах за инжекционен разтвор
Ceftriaxon – Tchaikapharma 1 g powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 g цефтриаксон (ceftriaxone) под формата на натриева сол.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Цефтриаксон е показан за лечение на следните инфекции, за които е известно или е вероятно да се дължат на чувствителни микроорганизми (виж раздел 5.1) и когато е необходима парентерална терапия:

- Пневмония
- Септицемия
- Менингит
- Инфекции на костите и ставите
- Инфекции на кожата и меките тъкани
- Инфекции при неутропенични пациенти
- Гонорея
- Периоперативна профилактика на инфекции, свързани с хирургията.

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

Трябва да се направи справка с официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

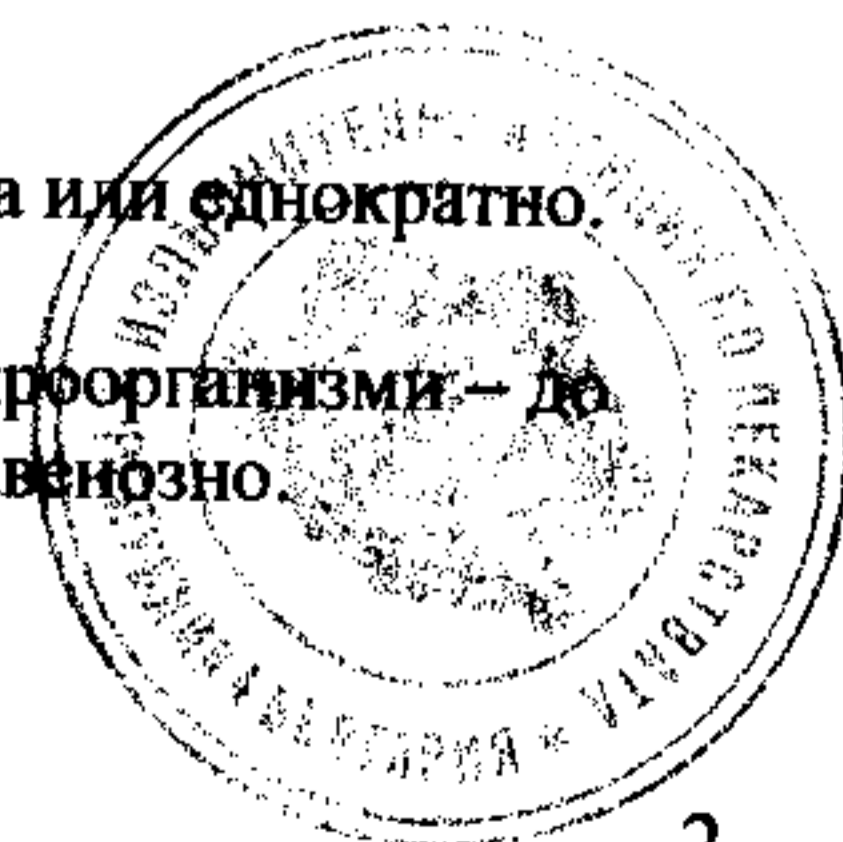
Цефтриаксон може да се прилага с бавна интравенозна инжекция, като бавна интравенозна инфузия или с дълбока интрамускулна инжекция, след разтваряне според дадените в т. 6.6 указания. Интрамускулното приложение трябва да се използва само в изключителни случаи (виж и т. 4.3) Дозировката и начинът на приложение трябва да се определят от тежестта на инфекцията, чувствителността на причиняващите микроорганизми, възрастта и състоянието на пациента. Обичайното приложение на цефтриаксон е в две равни дози на 12 часа; възможно е и един път дневно.

Възрастни и деца над 12 години с телесно тегло > 50 kg

Стандартна терапевтична доза: 1-2 g дневно в две равни дози на 12 часа или **еднократно.**

Тежки инфекции или инфекции, причинени от умерено чувствителни микроорганизми – до 4 g дневно, обикновено като еднократна доза на 24 часа, приложена интравенозно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-5330, 03.07.09</u>
Одобрено: <u>33 / 11.03.09</u>



Менингит: Лечението се започва с 100 mg/kg в две равни дози на 12 часа или еднократно, без да се превишава дозата от 4 g дневно. След определяне чувствителността на причинителя дозата може да се намалява съответно.

Новородени, кърмачета и деца до 12 години

Новородени (0-14 дни):

Дневна доза от 20-50 mg/kg телесно тегло, интравенозно, в две равни дози на 12 часа или еднократно. При тежки инфекции дневната доза от 50 mg/kg тегло не трябва да се надвишава. При новородени интравенозно прилаганата доза трябва да се инжектира в продължение на повече от 60 минути, за да се намали изместването на билирубина от албумина, като по този начин се намалява потенциалния риск от билирубинова енцефалопатия (виж раздел 4.4).

Кърмачета и деца (15 дни – 12 години) с телесно тегло < 50 kg

Стандартна терапевтична доза: 20-50 mg/kg телесно тегло в две равни дози на 12 часа или еднократно, интравенозно.

При тежки инфекции могат да бъдат прилагани до 80 mg/kg телесно тегло. При деца с телесно тегло 50 kg или повече трябва да се използва обичайната доза за възрастни. Интравенозното прилагане на дози над 50 mg/kg телесно тегло трябва да става в бавна инфузия с продължителност не по-малка от 30 минути. Дози над 80 mg/kg телесно тегло трябва да се избягват, освен при лечение на менингит, поради повишения риск от поява на жлъчни преципитати.

Бактериален менингит: Лечението при деца и кърмачета се започва с дози от 50 до 100 mg/kg (максимално 2 g) в две равни дози на 12 часа или еднократно. При новородени (0-14 дни) дозата не трябва да превишава 50 mg/kg дневно. След определяне чувствителността на причинителя дозата може да се намалява съответно.

Пациенти в напреднала възраст

При наличие на задоволителна бъбречна и чернодробна функция не е необходимо да се променят дозите при пациенти в напреднала възраст (виж по-долу).

Специални препоръки за дозиране:

Остра, неусложнена гонорея: трябва да се приложи еднократна доза от 250 mg интрамускулно. Едновременното приложение на пробенецид не е показано.

Периоперативна профилактика: Обикновено се прилага единична доза от 1 g интрамускулно или бавно интравенозно 30-90 минути преди хирургическа интервенция. При колоректална хирургия трябва да се прилагат 2 g интрамускулно (доза над 1 g трябва да се разделят и да се инжектират на повече от едно място) или чрез бавна интравенозна инфузия, едновременно с подходящо средство срещу анаеробни бактерии.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага редуциране на дозата цефтриаксон, ако чернодробната функция е запазена. Само в случаи на претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min) дневната доза трябва да се ограничи до 2 g дневно.



При пациенти с чернодробно увреждане, при запазена бъбречна функция не се налага редуциране на дозата.

При пациенти с тежко увредена бъбречна функция със съпътстваща чернодробна недостатъчност плазмените концентрации на цефтриаксон трябва да се определят през определени интервали от време, като дозата се коригира.

При пациенти на диализа не се налага прилагане на допълнителна доза след диализата. Плазмените концентрации обаче трябва да се проследяват, за да се определи дали е необходимо коригиране на дозата, тъй като степента на елиминиране при тези пациенти може да бъде намалена.

Продължителността на лечението е различна според хода на болестта. Съгласно общите принципи за антибиотично лечение, прилагането на цефтриаксон трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа, след като пациентът е афебрилен или са получени данни за бактериална ерадикация.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към цефтриаксон или към други цефалоспоринови антибиотици.

Предшестваща реакция от бърз тип и/или тежка реакция на свръхчувствителност към пеницилин или към някои друг беталактамен антибиотик (виж т. 4.4).

Цефтриаксон не трябва да се прилага при новородени с хипербилирубинемия и недоносени. *In vitro* проучвания показват, че цефтриаксон може да измести билирубина от свързането му със серумния албумин с възможно развитие на билирубинова енцефалопатия при тези пациенти.

Интрамускулното приложение на цефтриаксон е противопоказно при деца под 2 год. и по време на бременност и кърмене.

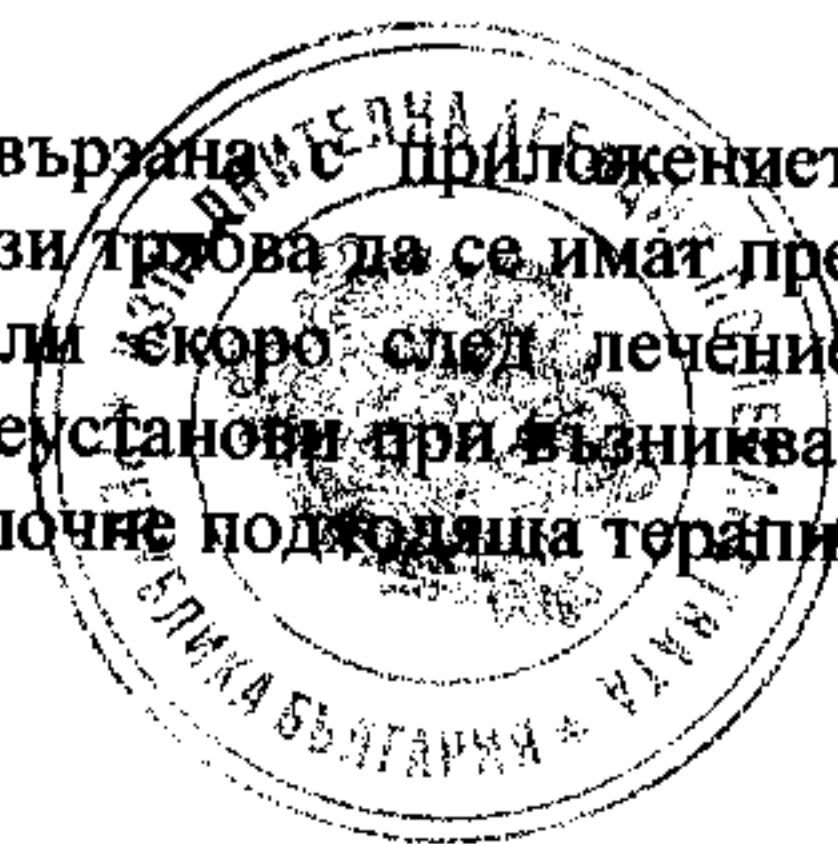
Цефтриаксон е противопоказан при родени на термин новородени (до 28 дневна възраст), на които предстои лечение с интравенозно приложение на калциеви продуки, поради риск от преципитация на цефтриаксон-калциева сол в белите дробове и бъбреците.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да се започне лечение с цефтриаксон, пациентите трябва внимателно да се разпитат, за да се определи дали са имали преди това реакции за свръхчувствителност към цефтриаксон, към някои други цефалоспоринови или пеницилин, както и към други беталактамени антибиотици. Цефтриаксон е противопоказан при пациенти с предшестваща реакция на свръхчувствителност към някои цефалоспорин. Той е противопоказан също така и при пациенти с предшестваща реакция от бърз тип и/или тежка реакция на свръхчувствителност към пеницилин или към някой друг беталактамен антибиотик.

Цефтриаксон трябва да се прилага предпазливо при пациенти с друга алергична диатеза. Реакциите на свръхчувствителност към цефтриаксон могат да се появят с различна тежест до анафилактичен шок (виж т. 4.8).

При употреба на цефтриаксон се съобщава за диария, свързана с приложението на антибиотика, колит и псевдомембранозен колит. Тези диагнози трябва да се имат предвид при всеки пациент, който получи диария по време на или скоро след лечението с цефтриаксон. Приложението на цефтриаксон трябва да се преустанови при възникване на тежка и/или кървава диария по време на лечението, като се започне подходяща терапия.



Цефтриаксон трябва да се употребява внимателно при индивиди с анамнеза за стомашно-чревна заболяване, особено колит.

Както при другите цефалоспорини, продължителната употреба на цефтриаксон може да доведе до растеж на нечувствителни микроорганизми, като ентерококи и *Candida spp.*

При инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* с доказана чувствителност към цефтриаксон, се препоръчва комбинация с аминогликозиди за избягване развитието на вторична резистентност.

При инфекции при пациенти с неутропения, лечението с цефтриаксон трябва да се комбинира с аминогликозиди.

При тежко увреждане на бъбречната функция със съпътстваща чернодробна недостатъчност, се налага намаляване на дозата по начина, описан в раздел 4.2. При едновременно увредена бъбречна и чернодробна функция, плазмените нива на цефтриаксон трябва да се мониторира периодично.

Проучванията *in vivo* и *in vitro* показват, че цефтриаксон, както някои други цефалоспорини, може да измести билирубина от свързването му със серумния албумин. Клиничните данни от проучвания при новородени потвърждават тази находка. Поради това цефтриаксон не трябва да се прилага на новородени с иктер или с хипоалбуминемия или ацидоза, при които има вероятност за нарушения на свързването на билирубина. Особено внимание се налага при недоносените деца.

Цефтриаксон може да преципитира в жлъчния мехур и бъбреците и да се открие под формата на сенки при ехография (виж раздел 4.8). Това може да се случи при пациенти на всяка възраст, но е по-вероятно при кърмачета и малки деца, на които обикновено се прилагат високи дози Цефтриаксон – Чайкафарма на база телесно тегло. При деца трябва да се избягват дози над 80 mg/kg телесно тегло (освен при менингит) поради повишения риск от билиарни преципитати. Няма безспорни доказателства за жлъчни камъни или остър холецистит, развили се при деца или кърмачета, лекувани с цефтриаксон. Поръчва се консервативно лечение на преципитатите на цефтриаксон в жлъчния мехур.

Не трябва да се надхвърлят препоръчаните дози.

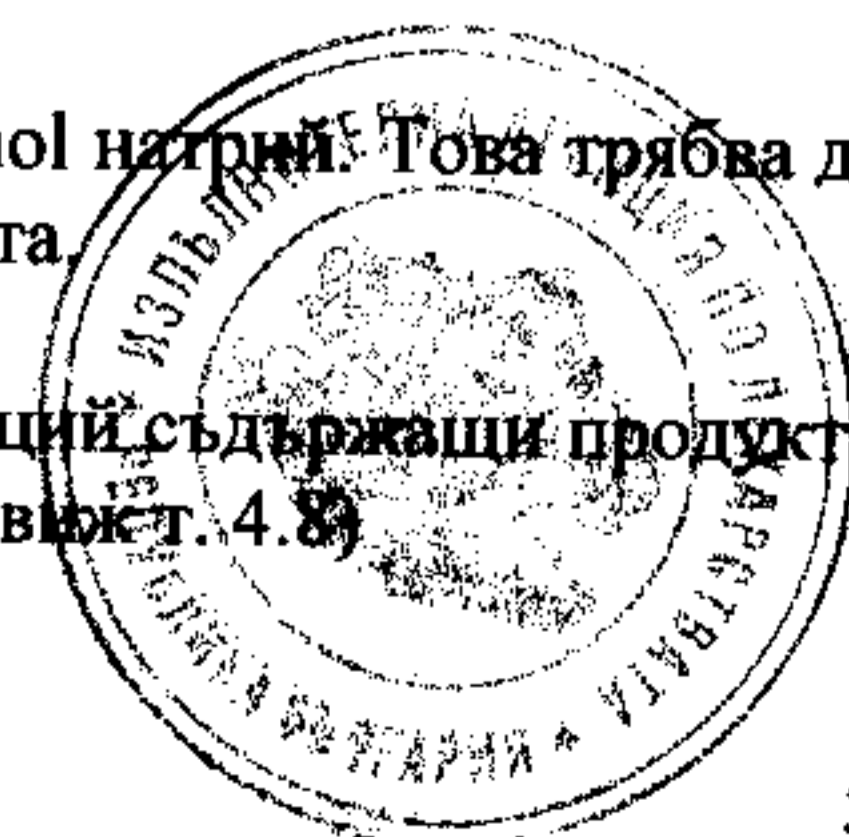
Необходимо е редовно проследяване на бъбречната и чернодробна функция, както и на хематологичните параметри при продължително лечение (виж т. 4.8).

При пациенти, лекувани с цефтриаксон, има редки съобщения за случаи на панкреатит, вероятно свързан с билиарна обструкция. Повечето от тези пациенти са с рискови фактори за билиарна стаза и билиарни отлагания, напр. предхождащо основно лечение, тежко заболяване и тотално парентерално хранене. Отключваща или подпомагаща роля на билиарна преципитация, свързана с приложението на цефтриаксон, не може да бъде изключена.

Цефалоспорините като клас проявяват тенденция да се абсорбират върху клетъчните мембрани на еритроцитите и да реагират с антитела, насочени срещу лекарството, при което се развива положителен тест на Coombs, а понякога – лека форма на хемолитична анемия. В това отношение може да има кръстосана реактивност с пеницилини.

Всеки грам Цефтриаксон-Чайкафарма съдържа приблизително 3.6 mmol натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти с контролиран прием на натрий с диетата.

Цефтриаксон не трябва да се смесва или прилага едновременно с калций съдържащи продукти или разтвори, дори ако се прилагат през отделни инфузионни линии (виж т. 4.8).



Необходимо е често контролиране на протромбиновото време, особено при пациенти с хронични чернодробни заболявания и недохранване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция при човека след едновременно приложение на цефтриаксон и диуретици.

При едновременно приложение на цефалоспорини и аминогликозиди е наблюдаван повишен риск от ото- и нефротоксичност. Може да се наложи коригиране на дозата. Когато се налага едновременно лечение с цефтриаксон и аминогликозиди, те не трябва да се смесват в една спринцовка или инфузионен разтвор, поради опасност от инактивиране.

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

Проучванията *in vitro* показват антагонистични ефекти на бактериостатични антибиотици като хлорамфеникол и тетрациклини по отношение на цефтриаксон и други цефалоспорини. Едновременно приложение на цефтриаксон и бактериостатични антибиотици не се препоръчва.

Цефтриаксон може да повлияе неблагоприятно ефективността на пероралните хормонални контрацептиви по време на лечението и до един месец след това. Препоръчва се да се предприемат допълнителни не-хормонални контрацептивни мерки.

Цефтриаксон може да предизвика фалшиво позитивни резултати при определяне на галактоза в кръвта.

При пациенти, лекувани с цефтриаксон, тестът на Coombs рядко може да стане фалшиво-положителен. Цефтриаксон, както и други антибиотици, може да причини фалшиво-положителни резултати за глюкоза в урината при използване на не-ензимни методи. Поради това определянето на глюкоза в урината по време на лечението с цефтриаксон трябва да става с ензимни методи.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Съществуват ограничени клинични данни за бременности, изложени на действието на цефтриаксон. Цефтриаксон преминава през плацентарната бариера. Проучванията върху репродуктивността на животни не са показали данни за ембриотоксичност, фетотоксичност или нежелани ефекти върху мъжката или женската фертилност, раждането или перинаталното и постнаталното развитие. Не са наблюдавани ембриотоксичност или тератогенност при примати. Тъй като не е установена безопасността при човешка бременност, цефтриаксоне не трябва да се прилага, освен ако не е абсолютно показан.

Лактация

Ниски концентрации цефтриаксон се екскретират в кърмата при хора. Цефтриаксон трябва да се прилага внимателно при кърмачки.



Интрамускулното приложение на цефтриаксон е противопоказано по време на бременност и кърмене (виж т. 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цефтриаксон не повлиява или повлиява в минимална степен способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се вземе под внимание възможната поява на хипотония и световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на цефтриаксон са диария, гадене и повръщане. Други съобщени нежелани лекарствени реакции включват реакции на свръхчувствителност, като кожни алергични реакции и анафилактични реакции, вторични инфекции с дрожди, гъбички или резистентни микроорганизми, както и промени в кръвната картина.

Инфекции и паразитози

Редки ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$): микоза на гениталния тракт.

Възможни са суперинфекции на различни места с дрожди, гъбички или други резистентни микроорганизми.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$): неутропения, левкопения, еозинофилия.

Много редки ($< 0.01\%$), включително отделни съобщения: позитивен тест на Coombs, нарушения на коагулацията, агранулоцитоза ($< 500/m^3$), предимно след 10 дни лечение и след обща доза от 20 g цефтриаксон и повече, тромбоцитопения, леко удължаване на протромбиновото време, анемия (включително хемолитична анемия).

Нарушения на имунната система

Чести ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): алергични кожни реакции (дерматит, уртикария, екзантем), пруритус, оток на кожата и ставите.

Редки ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$): тежки остри реакции на свръхчувствителност до анафилактичен шок, синдром на Lyell / токсична епидермолиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе. Тежките остри реакции на свръхчувствителност и анафилактичен шок изискват незабавно прекратяване на приложението на цефтриаксон и предприемане на подходящи спешни мерки.

Нарушения на нервната система

Нечести ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$): главоболие, замаяване, световъртеж.

Стомашно-чревни нарушения

Чести ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): редки фекалии или диария, гадене, повръщане.

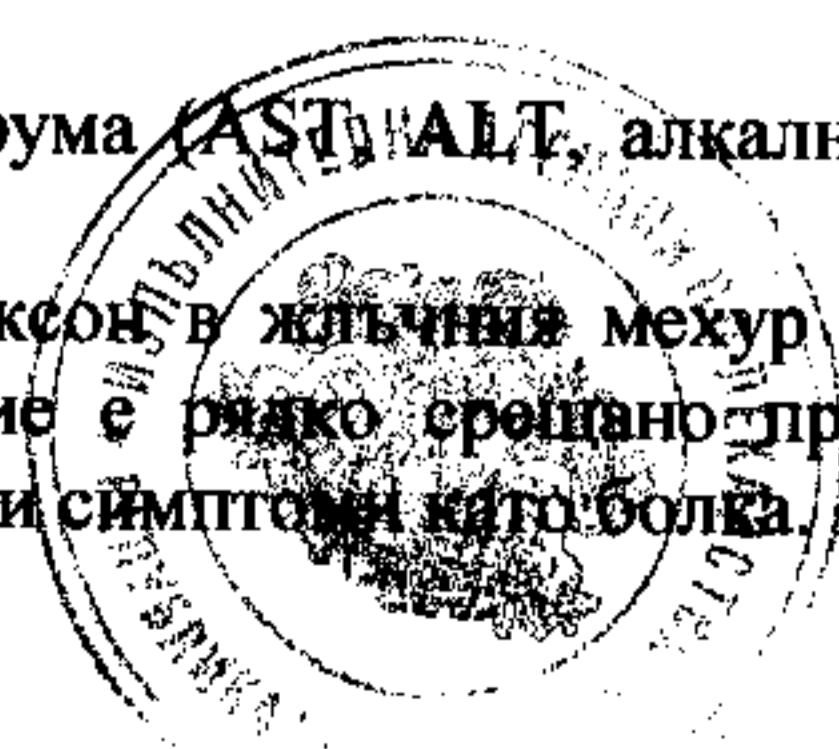
Нечести ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$): стоматит, глосит, анорексия, коремна болка. Тези нежелани ефекти обикновено са леки и често отзвучават по време на лечение или след преустановяване на терапията.

Много редки ($< 0.01\%$), включително отделни съобщения: псевдомембранозен колит (предимно причинен от *Clostridium difficile*).

Хепато-билиарни нарушения

Чести ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): повишение на чернодробните ензими в серума (AST, ALT, алкална фосфатаза).

Много чести ($> 1/10$): преципитация на калциеви соли на цефтриаксон в жлъчния мехур и обратима холелитиаза (виж раздел 4.4) при деца. Това нарушение е рядко срещано при възрастни. В редки случаи преципитацията е придружена от клинични симптоми като болка. В



тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Може да се помисли също за преустановяване на лечението с цефтриаксон.

Редки ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$): панкреатит (възможно причинен от обструкция на жлъчните пътища).

Нарушения на бъбречните и пикочните пътища

Нечести ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$): повишение на серумния креатинин, олигурия, глюкозурия, хематурия.

Редки ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$): преципитация в бъбреците, предимно при деца над 3 години, които са лекувани с високи дневни дози (80mg/kg дневно и повече) или общата доза надхвърля 10 g, както и с други рискови фактори, като дехидратация и обездвижване. Преципитацията в бъбреците е обратима след преустановяване на лечението с цефтриаксон. Във връзка с това се съобщава за анурия и бъбречно увреждане.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): флебит и болка на мястото на инжектиране след интравенозно приложение. Те може да се сведат до минимум чрез бавно инжектиране в продължение на най-малко 2-4 минути. Болка и уплътняване на тъканите в мястото на инжектиране след интрамускулно приложение. При бързо венозно приложение могат да се наблюдават реакции на непоносимост, като усещане за затопляне и гадене.

Интрамускулна инжекция без лидокаин е болезнена.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, лекарствената концентрация няма да се намали чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Няма специфичен антидот. Лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цефалоспорици и сходни субстанции, АТС код: J01DD04

Начин на действие

Цефтриаксон притежава бактерицидна активност, дължаща се на инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена, което води до клетъчна смърт. Цефтриаксон е стабилен към редица бактериални бета-лактамази и е активен срещу широк спектър от бактериални патогени, включващи както Грам-положителни, така и Грам-отрицателни щамове.

Механизъм на резистентност

Цефтриаксон е стабилен към редица бета-лактамази на Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми, но се инактивира от бета-лактамази, които ефективно хидролизират цефалоспорините. Резистентността към ceftriaxone се кодира предимно чрез производството на някои бета-лактам хидролизираци ензими (включително карбапенемази и някои ESBLs), особено при Грам-отрицателни микроорганизми. При Грам-положителните микроорганизми, като *S. aureus* и *S. pneumoniae*, придобитата резистентност се кодира предимно чрез промени в таргетното място на клетъчната стена. С изключение на последните поколения парентерални цефалоспорици, обикновено не се наблюдава кръстосана резистентност.

Гранични стойности



В таблицата по-долу са показани съвременните гранични стойности на MIC, използвани за интерпретиране на чувствителността на цефтриаксон. Преобладава употребата на граничните стойности на Националната комисия за стандарти в клиничната лаборатория (NCCLS), които са използвани при данните, представени в таблицата. Цитираните стойности се изразяват в mg/l (MIC тест) или mm (тест с дискова дифузия), при 30 mg/l концентрация на лекарството.

Национална комисия за стандарти в клинична лаборатория (NCCLS) (M100-S12) – 2002

	Чувствителни	Междинна чувствителност	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> и други не- <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 8 диск: ≤ 13	16 – 32 диск: 14 - 20	≥ 64 диск: 21
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 2 диск: ≥ 26	-	-
<i>Neisseria spp.</i>		-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤ 0.25 диск: ≥ 35	1	≥ 2
Други <i>Streptococcus spp.</i>	Beta strep ≤ 0.5 диск: ≥ 24 Viridans група: ≤ 0.5 диск: ≥ 27	Viridans група: 1 диск: 25 - 26	Viridans група: ≥ 2 диск: ≤ 24

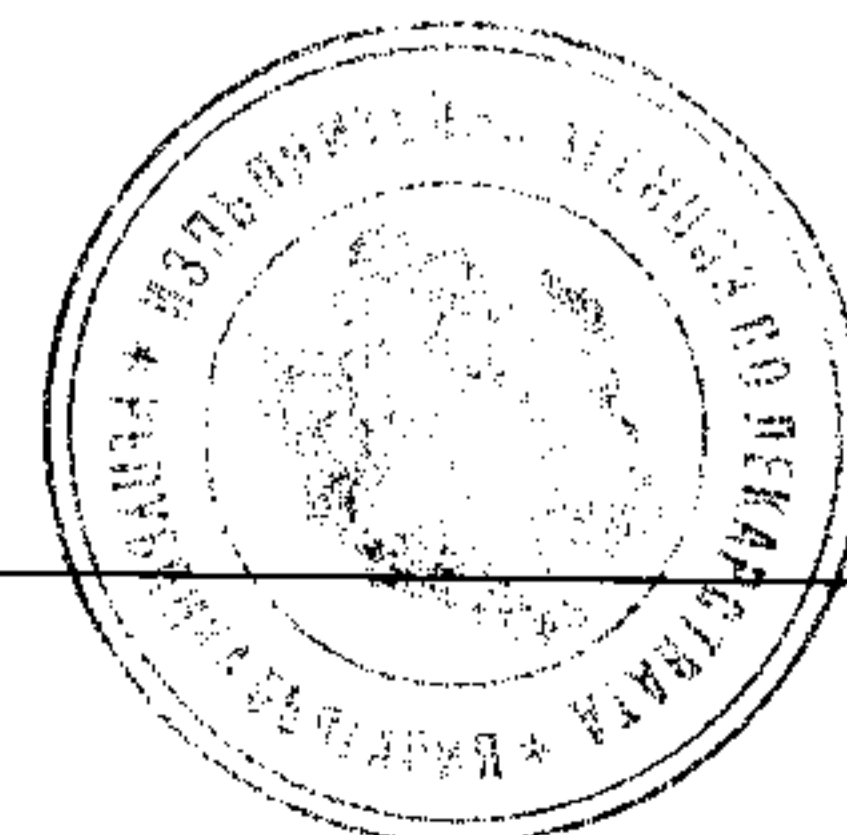
*Скорешни гранични стойности 2002 *S. pneumoniae* (NCCLS M100-S12), определени като ≤ 1 (чувствителни), 2 (междинна чувствителност) и ≥ 4 (резистентни) за не-менингитни щамове и ≤ 0,5 (чувствителни), 1 (междинна чувствителност) и ≥ 2 (резистентни) за менингитни щамове.

** Скорешни гранични стойности 2002 *Streptococcus viridans* група (NCCLS M100-S12), определени като ≤ 1 (чувствителни), 2 (междинна чувствителност) и ≥ 4 (резистентни)

Микробиология

Честотата на придобита резистентност на избрани щамове може да варира географски и с времето и е желателно да се разполага с местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост, когато местната честота на резистентност е такава, че поставя под съмнение ползата от лекарствения продукт при някои видове инфекции, трябва да се търси експертно мнение.

Обикновено чувствителни щамове
Грам-положителни аероби
<i>Staphylococcus aureus</i> * (MSSA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Грам-положителни анаероби
<i>Peptococcus niger</i>



Peptostreptococcus spp.

Грам-отрицателни аероби

*Citrobacter koseri*¹
*Escherichia coli**¹
*Haemophilis influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
*Klebsiella pneumoniae**¹
*Klebsiella oxytoca**¹
*Moraxella catarrhalis**
*Morganella morganii*¹
*Neisseria meningitidis**
*Proteus mirabilis**¹
*Proteus vulgaris*¹
*Providencia spp.*¹
*Salmonella spp.*¹
*Serratia spp.*¹
Shigella spp.

Щамове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аероби

*Staphylococcus epidermidis**[§] (MSSE)

Грам-отрицателни аероби

*Citrobacter freundii*¹
Enterobacter spp.^{1,3}
Pseudomonas aeruginosa^{§2}

Резистентни щамове

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus MRSA
Staphylococcus epidermalis MRSE

Грам-положителни анаероби

Clostridium difficile

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter spp.
Achromobacter spp.
Aeromonas spp.
Alcaligenes spp.
Flavobacterium spp.



Legionella gormanii

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides spp.

Други

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycobacterium spp.

Mycoplasma spp.

Rickettsia spp.

Ureaplasma urealyticum

* Клиничната ефективност за чувствителни изолати е доказана при одобрените клинични показания.

§ Щамове с естествена междинна чувствителност.

¹ Някои щамове продуцират хромозомно-кодирани цефалоспориноми и ESBLs и са клинично резистентни към цефалоспориноми.

² При подозирана или доказана инфекция с *Pseudomonas* е необходимо комбиниране с аминогликозиди.

³ Клиничната ефективност е демонстрирана за чувствителни изолати *Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes* при одобрените клинични показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Поради високата степен на обратимо свързване с плазмените протеини, цефтриаксон показва нелинейна дозо-зависима фармакокинетика в зависимост от плазмената концентрация. Свободната (несвързана) фракция на лекарството в плазмата при човека е приблизително 5% при повечето терапевтични концентрации, като се увеличава до 15% при концентрации от 300mg/l. Поради по-ниското съдържание на албумин, частта на свободен цефтриаксон в интерстициалната течност е по-висока в сравнение с плазмата.

Плазмени концентрации: Средните максимални концентрации след интравенозна инжекция болус са около 120 mg/l при доза от 500mg и около 200mg/l след доза от 1 g. Средните нива от 250 mg/l се достигат след инфузия на 2 g за повече 30 минути. Интрамускулното инжектиране на 500 mg цефтриаксон в 1.06% лидокаин води до максимални плазмени концентрации от 40-70 mg/l в рамките на 1 час. Бионаличността след интрамускулно инжектиране е 100%.

Екскреция: Цефтриаксон се елиминира главно под формата на непроменен цефтриаксон, като приблизително 60% от дозата се екскретира в урината (почти изцяло чрез гломерулна филтрация), а останалата част – през жлъчните пътища и червата. Общият плазмен клирънс е 10–22 ml/min. Бъбречният клирънс е 5-12 ml/min. Елиминационният полуживот при възрастни е около 8 часа, като не се повлиява значимо от дозата, начина на приложение или от многократното приложение.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

През първата седмица от живота 80% от приложената доза се екскретира в урината. След първия месец това ниво спада до стойности, подобни на тези при възрастните. Плазменият полуживот при новородени до 7 дни е приблизително 16 часа, а при новородени от 9 до 30 дни е около 9 часа.



При пациенти в напреднала възраст над 75 години средният елиминационен полуживот обикновено е 2-3 пъти по-дълъг в сравнение с групата на младите възрастни. Както при всички цефалоспорини, намалената бъбречна функция в напреднала възраст може да доведе до удължаване на полуживота. Наличните до момента данни за цефтриаксон обаче показват, че не се налага промяна в схемата на дозиране.

При пациенти с *бъбречно* или *чернодробно увреждане* фармакокинетиката на цефтриаксон се променя минимално, а елиминационният полуживот се удължава незначително. Ако е увредена само бъбречната функция нараства елиминирането на цефтриаксон чрез жлъчката. При увреждане само на чернодробната функция нараства бъбречното елиминиране.

Церебростинална течност: Цефтриаксон преминава през невъзпалени и възпалени менинги, като достига плазмена концентрация от 4-17% от съответната плазмена концентрация. Цефтриаксон преминава през плацентата и се екстретира в кърмата в ниски концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции като стомашно-чревни нарушения и нефротоксичност, свързани с високи парентерални дози цефалоспорини са обратими при животни при проучвания с повтарящи се дози. При маймуни и кучета са наблюдавани диария, образуване на камъни в жлъчния мехур и нефропатия при високи дози цефтриаксон. Цефтриаксон няма ефект върху фертилитета или репродуктивната функция. Не притежава мутагенна активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Разтворите, съдържащи цефтриаксон не трябва да се смесват или добавят към разтвори, съдържащи други лекарствени продукти. Цефтриаксон е несъвместим с калций-съдържащи разтвори като разтвор на Hartmann или разтвор на Ringer. По литературни данни, цефтриаксон е несъвместим с амсахрин, ванцомицин, флуконазол, аминогликозиди и лабеталол.

6.3 Срок на годност

3 години при препоръчаните условия за съхранение
За срок на годност на разределения продукт виж раздел 6.6.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка. Разтворите на цефтриаксон са бистри с характерен светло-жълт до кехлибарен цвят, в зависимост от концентрацията и запазват стабилността си в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник (2-8°C). Желателно е разтворите да се прилагат веднага след приготвянето им.

6.5 Данни за опаковката

Цефтриаксон 1 g флакони: стъклени флакони тип I Ph.Eur от 15 ml с тefлонизирана гумена тапа и алуминиева капачка, съдържащи стерилен, бял до жълтеникаво-оранжев кристалинен прах. Опаковки от 10 флакона, 95 флакона и 100 флакона.



Всеки грам цефтриаксон съдържа приблизително 3.6 mmol натрий.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Приготвяне на инжекционния и инфузионния разтвор

Препоръчва се прилагането на пряко приготвени разтвори. Те запазват активността си 24 часа при 2-8°C.

Цефтриаксон не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други лекарства, освен с 1,06% разтвор на лидокаинов хидрохлорид (само за интрамускулно приложение).

Интрамускулно инжектиране: 1 g цефтриаксон се разтваря в 3,5 ml 1,06% разтвор на Лидокаинов хидрохлорид ВР. Разтворът се прилага дълбоко интрамускулно. Дози над 1 g трябва да се разделят и инжектират на повече от едно място.

Разтворите на цефтриаксон с лидокаин не трябва да се прилагат интравенозно.

Интравенозно инжектиране: 1 g цефтриаксон се разтварят в 10 ml вода за инжекция. Инжекциите трябва да се прилагат в продължение на не по-малко от 2-4 минути, директно във вени или през система за интравенозна инфузия.

За кратка интравенозна инфузия 1 g цефтриаксон се разтваря като за директна интрамускулна инжекция и се разрежда в 50 ml разтворител (до концентрация 100 mg/ml). Подходящи разтворители за интравенозна инфузия са вода за инжекции; 0,9% разтвор на NaCl; 5% глюкоза; 10% разтвор на глюкоза; 5% разтвор на леулоза. Продължителността на инфузията е 15-30 мин.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
Бул. “Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030300

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

08.05.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009 г.

