

1. Търговско име на лекарствения продукт

CEFTRIN®

ЦЕФТРИН®

2. Количествен и качествен състав

Ceftriaxone sodium еквивалентен на 1 g ceftriaxone в стъклен флакон.

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

Ceftriaxone sodium се предлага като бял до бледожълт кристален прах, който разтворен с вода за инжекции образува бледожълт до жълт разтвор за интравенозно или интрамускулно приложение. Разликите в интензивността на оцветяването на прясно приготвения разтвор не е индикатор за промяна в качеството и безопасността на разтвора.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Ceftriaxone sodium е широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик. In vitro цефтриаксонът е активен срещу голям брой грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми, включително и такива с β -лактамазна активност.

Цефтриаксонът е показан при лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към антибиотика микроорганизми:

- Пневмония;
- Септицемия;
- Менингити;
- Инфекции на костите, кожни инфекции и инфекции на меките тъкани;
- Инфекции при неутропенични пациенти;
- Гонорея;
- Пери-оперативна профилактика на инфекции свързани с хирургични операции;

Лечението с продукта може да започне след вземане на проба за микробиологичен анализ. Трябва да се вземат предвид и данните за локалната резистентност на микроорганизмите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Цефтриаксонът се прилага като дълбоко мускулна инжекция или като бавна интравенозна инжекция, след разтварянето на праха за инжекционен разтвор, съгласно посочените по-долу инструкции. Дозировката се определя винаги индивидуално, в зависимост от чувствителността на причинителя, тежестта на инфекцията и състоянието на пациента.

Възрастни и деца над 12 години

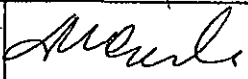
Обичайната терапевтична доза е 1 g веднъж дневно.

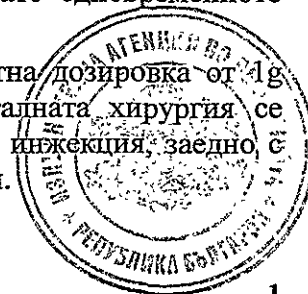
При лечението на упорити инфекции: 2-4 g, обикновено като една дневна доза. Общата дневна доза не трябва да надвишава 4 g.

Продължителността на терапията варира в зависимост от хода на заболяването. Периодът на лечение с цефтриаксон трябва да продължи минимум 48 до 72 часа след отзвучаване симптомите на заболяването. Периодът на лечение обикновено варира между 4 и 14 дни.

Остра, неусложнена гонорея: една доза от 250mg интрамускулно, като едновременното приемане на гребенесид не е показано.

Пери-оперативна профилактика: обикновено се прилага като еднократна дозировка от 1g интрамускулно или като бавна интравенозна инжекция. В колоректалната хирургия се прилага дозировка от 2g, като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция, заедно с подходящи лекарствени продукти с активност срещу анаеробни бактерии.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № II-10289/02.02.05	
667/18-09.05	



Пациенти в напреднала възраст: при такива, с нормална бъбречна и чернодробна функция, не е необходимо намаляване на дозировката. Не е необходимо намаляване на дозировката и при пациенти с понижена бъбречна функция, при условие, че чернодробната функция не е засегната (виж по-долу).

Новородени, бебета и деца до 12 години: препоръчителна е следната схема на дозиране, като еднократен прием веднъж дневно.

Новородени: препоръчителната дневна доза е 20-50 mg/kg, като не трябва да надвишава 50mg/kg. При новородени интравенозният прием трябва да е с продължителност от около 60min, за да се намали изместването на билирубина от албумина и така да се намали риска от билирубинова енцефалопатия (виж Специални предупреждения).

Бебета и деца до 12 години: прилага се стандартната терапевтична доза от 20-50 mg/kg веднъж дневно. При сериозни инфекции дневната доза може да се увеличи до 80 mg/kg. Дози от 50 mg/kg и по-високи се прилагат като бавна интравенозна инфузия с продължителност най-малко 30 min. Дози над 80 mg/kg трябва да се избягват поради повишения риск от жлъчна преципитация.

Дозировка при рискови групи пациенти: пациенти с увредена чернодробна функция, но с нормална бъбречна функция не се нуждаят от намаляване на дозировката. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10ml/min), максималната дневна доза не трябва да надвишава 2g.

При пациенти с тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност е необходимо адаптиране на дозировката на цефтриаксона при проследяване на неговата плазмена концентрация.

При пациенти на диализа, не се налага допълнителна дозировка по време на диализата. Трябва да се следят плазмените концентрации, както и да се определи дали е необходимо адаптиране на дозировката, поради намалената способност за елиминиране при тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Цефтриаксонът не трябва да се прилага при свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици. Употребата на цефтриаксон при пациенти с установена свръхчувствителност към пеницилинови антибиотици трябва да става само в изключителни случаи, поради възможна кръстосана алергична реакция.

Цефтриаксонът не трябва да се прилага при новородени с жълтеница или такива с хипоалбуминемия или ацидоза или други състояния като недоносени, при които е вероятно да е засегнат свързаният билирубин.

4.4 Специални предупреждения

Не трябва да се надвишава предписаната дозировка. Съотношението риск/полза при лечението с цефтриаксон трябва да се преценява внимателно при следните случаи:

- свръхчувствителност (особено при анафилактични реакции) към пеницилинови или други нецефалоспоринови β -лактамни антибиотици, поради възможни кръстосани алергични реакции между цефалоспорините и другите антибиотици;
- при тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност необходимостта от намаляване на дозировката е изложено в 4.2.;
- изследванията in vitro и in vivo показват, че цефтриаксонът подобно на останалите цефалоспоринови антибиотици може да измества билирубина от серумните албумини, клиничните данни, получени при новородени, с жълтеница, хипоалбуминемия, ацидоза или недоносени, при които вероятно е засегнат свързаният билирубин;
- цефтриаксонът преципитира в жлъчния мехур и може да се наблюдава като сянка при изследване с ултразвук (вж. "Нежелани лекарствени реакции"). Това се наблюдава при пациенти от всички възрастови групи, но при бебета и малки деца, приемащи по-големи дози цефтриаксон на база mg/телесно тегло, се наблюдава най-често. При деца трябва да

се избягват дозировки над 80 mg/kg, поради повишения риск от жлъчни преципитати. Няма категорични доказателства за образуването на жлъчни камъни или развитие на остър холицистит при бебета или деца след употребата на цефтриаксон;

- цефалоспорините като клас имат склонност да се абсорбират на повърхността на червените кръвни клетки и взаимодействат с антителата, насочени срещу тях, поради което е възможна фалшива положителна реакция на теста на Coomb's и понякога много лека хемолитична анемия, теста за галактоземия, възможни са и кръстосани реакции с пеницилиновите антибиотици;
- случаите на панкреатит, с възможна етиология, свързана с жлъчни нарушения, са наблюдавани рядко при пациенти, лекувани с цефтриаксон.

Лечението с широкоспектърни антибиотици, какъвто е и цефтриаксонът, променя нормалната интестинална флора и стимулира растежа на *Clostridium sp.*, токсинит, продуцирани от клостридии са основни причинители на индуцирания от антибиотици колит. При по-леките случаи е достатъчно да бъде преустановено лечението; тежките случаи налагат интензивна терапия.

Всички цефалоспоринови антибиотици инхибират синтеза на витамин К чрез подтискане на растежа на нормалната чревна флора. При дълготрайно лечение с цефтриаксон при пациенти с тежки инфекции или недохранване, се препоръчва профилактичен прием на витамин К.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При едновременното приемане на цефтриаксон и диуретици не се наблюдават промени в бъбречните функции.

Поради групово специфичен за цефалоспорините риск, не се препоръчва комбинирането с потенциално нефротоксични лекарствени продукти, а ако това се налага е необходимо повишено внимание и евентуално стриктно следене на бъбречните функции. При едновременното приемане на цефтриаксон и аминокликозиди не е наблюдавано потенциране на действието или увеличение на нефротоксичността.

Молекулата на цефтриаксона не съдържа N-methylthiotetrazol-заместители, които могат да бъдат свързани с disulfiram-подобни ефекти, при едновременно приемане на някои цефалоспорини и алкохол.

Установен е антагонизъм при *in vitro* изследвания на комбинация от цефтриаксон и хлорамфеникол.

Антиагрегатите (салицилати, сулфинпиразон и др.) могат да увеличат риска от кървене при комбиниране с цефтриаксон.

При пациенти, приемащи цефтриаксон е възможна фалшива положителна реакция на Coomb's теста, както и при други антибиотици, може да се получи и фалшива положителна реакция и при теста за галактоземия. При неензимните методи за определяне на съдържанието на глюкоза в урината също може да се получи фалшива положителна реакция. По тази причина изследванията за съдържание на глюкоза в урината трябва да се извършват чрез ензимни методи.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: употребата на цефтриаксон не е свързана с неблагоприятни ефекти върху плода при изследвания при животни, но липсва достатъчен брой изследвания върху хора. Цефтриаксонът преминава плацентарната бариера. Поради факта, че безопасното приложение на цефтриаксона по време на бременност не е напълно проучено при хора, то той трябва да се прилага само в случаи, когато това е абсолютно необходимо и че очакваната полза превишава потенциалния риск за майката и плода.

Кърмене: Цефтриаксонът се екскретира в кърмата в малки количества. Неговата концентрация в млякото е около 3-4% от серумните концентрации при майката, след което



намалява с период на полупелиминиране 12-17 часа. По време на кърмене цефтриаксон трябва да се приема само в изключителни случаи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цефтриаксонът не повлиява активното внимание и следователно не оказва въздействие върху способността за управление на моторни превозни средства и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Цефтриаксонът обикновено се понася добре. Нежеланите лекарствени реакции са предимно слаби, с преходен характер. По-значими реакции се наблюдават рядко. Нежелани лекарствени реакции се появяват при около 7-8 % от пациентите.

Най-често се наблюдава слабо изразен гастро-интестинален дискомфорт (диария, гадене, повръщане, стомашни болки, стоматити и глосити), по-силно изразени гастро-интестинални разстройства могат да се развият в редки случаи (колити, хепатит, кандидоза). Алергични реакции могат да се наблюдават в редки случаи, предимно дерматологични (обрив, пруритус, екзантеми, алергичен дерматит); анафилактична реакция, мултиформена еритема, синдром на Stevens-Johnson или синдром на Lyell's (токсична епидермална некроза).

Възможни са и хематологични реакции (3,4-4,4%, включващи: анемии - всички видове), хемолитична анемия, левкопения, еозинофилия, тромбоцитоза, неутропения, увеличени чернодробни ензими, агранулоцитоза и фалшива положителна реакция на Coombs's теста. По време на приемането на цефтриаксон трябва да се осъществява редовен контрол на кръвната картина. Употребата на цефтриаксон рядко е свързана с увеличаване на протромбиновото време.

Главоболие, световъртеж, бъбречна дисфункция (олигурия, креатинемия), глосит, стоматит, орална и вагинална кандидоза, анафилактични реакции (бронхоспазъм), лабиален херпес, оток, обратима агранулоцитоза, левкотромбоцитопения и хемолитична анемия могат да се развият само в изключителни случаи.

При изследвания с ултразвук могат да бъдат наблюдавани сенки от преципитати в жлъчния мехур или псевдолитиаза, които могат да бъдат объркани с жлъчни камъни. Тези аномалии се наблюдават най-често след прилагане на дози, по-високи от препоръчаните за ципрофлоксацин, при възрастни над 2 g/ден или по-високи или еквивалентната при деца. При развитие на такива симптоми се препоръчва спиране на приложението на цефтриаксон. Наблюдаваните преципитати в жлъчния мехур отшумяват след спиране на употребата на цефтриаксон. Рискът от появяване на преципитати, се увеличава при курсове на лечение, продължаващи повече от 14 дни, при нарушения в бъбречната функция или пълно парентерално хранене. При млади пациенти, неподвижни или дехидратирани, рискът от нежелани реакции е повишен. Описани са изолирани случаи на панкреатити, но не е доказана пряка зависимост с приемането на цефтриаксон.

Могат да се наблюдават суперинфекции с резистентни микроорганизми. Като рядка нежелана реакция може да се наблюдава и псевдомембранозен колит, като следствие от инфекции с *Clostridium difficile* по време на лечение с цефтриаксон. Следователно е важно тази диагноза да бъде потвърдена при пациенти с диарии в следствие от приемането на антибактериални лекарствени продукти.

Непосредствено след интрамускулното приложение е възможна появата на краткотрайни и бързо отзвучаващи локални реакции на мястото на приложение. Локални флебиты могат да бъдат наблюдавани рядко след интравенозен прием. Реакцията може да бъде ограничена, чрез бавно инжектиране с продължителност най-малко 2-4 min.

4.9 Предозиране



Лечението на предозиране с цефтриаксон е симптоматично и спомагателно. Няма специфичен антидот. Цефтриаксонът не може да бъде отстранен от кръвообръщението чрез хемодиализа и перитонеална диализа.

В литературата е описан само един случай на интоксикация, след интратекално приложение на 100 пъти по-висока от препоръчаната доза цефтриаксон. Не са наблюдавани други прояви на предозиране, освен временно чувство на парене в лумбалната област.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: JO1D A 13

Цефтриаксонът е широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик с активност срещу голям брой грам-положителни и специално срещу грам-отрицателни микроорганизми. Спектърът на действие включва, както аеробни, така и анаеробни бактерии. Сравнително резистентен е към действието на повечето бактериални β -лактамази.

Микробиология:

Антибактериалният спектър на цефтриаксона, установен *in vitro* и при клинични инфекции, включва следните микроорганизми (вж. "Показания"). Списъкът на изброените микроорганизми не е пълен и е фокусиран върху микроорганизмите, представляващи практически клиничен интерес.

Грам-положителни аероби: *Staphylococcus aureus* (включително пеницилазопродуциращи щамове), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* Група А (*Streptococcus pyogenes*), *Streptococcus* Група В (*Streptococcus agalacticae*), *Streptococcus viridans* и *Streptococcus bovis*.

Забележка: Метицилин-резистентните: *Staphylococcus spp.* са резистентни спрямо цефалоспоринови, включително и цефтриаксон. Повечето щамове, представители на *Enterococcus spp.* (вкл. *Enterococcus faecalis*), са резистентни. *Listeria monocytogenes* също не е чувствителна към цефтриаксон.

Грам-отрицателни аероби: *Acinetobacter lwoffii* (някои щамове са резистентни), *Aeromonas spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Moraxella catarrhalis* (продуциращи и непродуциращи β -лактамази), *Campylobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* (някои щамове са резистентни), *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включително и щамове, продуциращи пеницилаза), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella spp.* (включително *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella spp.*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoea* (включително пеницилаза продуциращите щамове), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, (вкл. *S. typhi*), *Serratia spp.*, (вкл. *S. marcescens*), *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, (вкл. *V. cholerae*), *Yersinia spp.* (вкл. *Y. ентеноколомитица*).

Анаеробни микроорганизми: *Clostridium spp.* (с изключение на *C. difficile*), *Fusobacterium spp.* (с изключение на *F. mortiferum* и *F. varium*), *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на цефтриаксона се определя от концентрационно зависимото му свързване с плазмените албумини. Свободната (несвързана) плазмена фракция на цефтриаксона при хора е около 5%, при повечето от прилаганите терапевтични концентрации и нараства до 15% при терапевтични концентрации от 300 mg/l.

Плазмена концентрация: цефтриаксонът се прилага парентерално под формата на натриева сол. След интравенозно приложение на цефтриаксон при здрави доброволци на дози от 500mg се достига максимална плазмена концентрация от 120 mg/l, а при дози от 1 g съответно 200 mg/l. Значително увеличение на средномаксимална плазмена концентрация от 250 mg/l се постига след инфузия на 2 g цефтриаксон за 30 min. При интрамускулната инжекция на 500 mg цефтриаксон в 1% разтвор на лигнокаин се получава средномаксимална

плазмена концентрация от 40-79 mg/l след 1 час. Бионаличността след интрамускулна инжекция е около 100 %.

Елиминиране: цефтриаксонът се елиминира основно с урината, като непроменена форма, приблизително 60% от приетата доза се елиминира с урината (основно чрез гломерулна филтрация), а останалата част се отделя в неактивна форма през жлъчката и стомашно-чревния тракт. Пълният плазмен клирънс е 10-22 ml/min, бъбречният клирънс е 5-12 ml/min. За отбелязване при цефтриаксона е неговата относително дълга фаза на полуживот от 8 часа в плазмата, която се постига при единична доза или еднократен дневен прием, подходящ за повечето пациенти, следователно е по-добре да се прилагат високи дози цефтриаксон веднъж дневно, вместо по-ниски дози няколко пъти дневно. Времето му на полуживот не се влияе от дозировката, начинът на приложение или повторенията на приложението.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации: при новородени през първата седмица от живота им, 80 % от приетата дозировка се отделя с урината; след първия месец процентът на отделяне се доближава до този при възрастните пациенти.

При възрастни пациенти над 75 години средното време на полуелиминиране е обикновено 2 или 3 пъти по-дълго от това при по-младите възрастни пациенти. Както и при всички цефалоспоринови антибиотици, понижената бъбречна функция при по-възрастните пациенти рефлектира в увеличаване на времето на полуживот. Получените резултати от приложението на цефтриаксон показват, че не е необходимо да се променя режима на дозиране.

При пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения фармакокинетиката само минимално се променя и времето на полуживот на цефтриаксона се увеличава незначително. При нарушения само в бъбречните функции се увеличава жлъчното елиминиране на цефтриаксона, при нарушения само в чернодробните функции се увеличава елиминирането през бъбреците.

Гръбначно-мозъчни течности: цефтриаксонът, преминава през невъзпалени и възпалени менингити и достига концентрации 4-17% от съответните плазмени концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма значими предклинични данни за безопасност, които да се различават от вече посочените в другите части на Кратката характеристика на продукта.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества не се съдържат.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Разтворите на цефтриаксона не трябва да се смесват с други антибактериални продукти или с други инфузионни разтвори с изключение на препоръчаните: за интрамускулно приложение 1% разтвор на Lignocaine hydrochloride injections BP; за интравенозни инфузии (вж. Начин на употреба). Разтворите на цефтриаксон не са съвместими с разтвори, съдържащи калциеви йони, като разтвора на Hartman и разтвора на Ringer. Съгласно литературни данни, цефтриаксонът не е съвместим с ampicillin, vancomycin, fluconazol, aminoglycosides и labetalol.

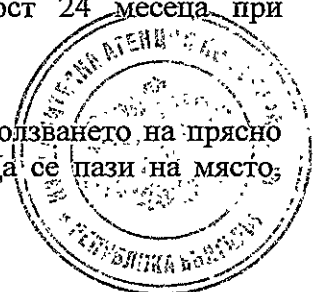
6.3 Срок на годност

Неразтвореният прах за инжекционен разтвор има срок на годност 24 месеца при препоръчаните условия за съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C! Да се пази от светлина! Препоръчва се използването на прясно приготвени разтвори. След приготвяне да се съхранява при 2-8°C!. Да се пази на място, недостъпно за деца!

6.5 Опаковка



Цефтриаксонът се опакова в безцветен стъклен флакон USP тип III с 20 mm гумена запушалка, алуминиева обкатка и с полипропиленово покритие, в картонена кутия.

Една опаковка съдържа 1 g прах за инжекционен разтвор.

6.6 Препоръки при употреба

Всеки грам ceftriaxone sodium съдържа приблизително 3,6 mmol натрий.

Таблица за разтваряне:

Обем на флакона	10 ml
Обем на разтворителя	9,6 ml при i.v. приложение 3,6 ml при i.m. приложение

Приготвяне на инжекционния разтвор: Препоръчва се използването на прясно приготвени разтвори.

Цефтриаксонът не трябва да се смесва в самата инжекция с никакви други лекарствени продукти, само при интрамускулни инжекции с 1% разтвор на *Lignocaine Hydrochloride injection BP*.

Интрамускулно приложение: 1 g цефтриаксон трябва да се разтваря в 3,5 ml 1% разтвор на *Lignocaine hydrochloride injection BP*. Получения разтвор трябва да се прилага като дълбока интрамускулна инжекция. Дозировки над 1 g цефтриаксон трябва да се разделят и да се инжектират на повече от едно място.

Интравенозно приложение: 1 g цефтриаксон трябва да се разтваря в 10 ml вода за инжекции BP. Инжектирането трябва да се извършва в продължение на 2-4 min, директно във вената или чрез система за интравенозна инфузия.

Разтворите включващи *Lignocaine(Lidocaine)* не са подходящи за интравенозно приложение.

Цефтриаксонът е съвместим с редица широко използвани разтвори за интравенозна инфузия: *Sodium chloride injection BP*; 5% или 10% разтвор на *Glucose injection BP*; *Sodium chloride* и *Glucose injection BP* (0,45% разтвор на натриев хлорид и 2,5% разтвор на глюкоза) 6% разтвор на декстран в 5% разтвор на *Glucose injection BP* и 6-10% изотоничен разтвор за инфузия на *hydroxyethylstarch*.

След разтваряне съдържанието на флакона трябва да бъде бистро и без видими частици. Готовият разтвор е за еднократна употреба. Неупотребен разтвор не трябва да се използва повторно.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ЕКОФАРМ ГРУП АД
1421 София, бул. "Черни връх" 14, бл.3
Факс: 963 15 61
Телефон: 963 15 96
БЪЛГАРИЯ

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последната редакция на текста

Декаври, 2003 г.

