

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ

ROSERPHIN®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 8499 / 8500  
разрешение за употреба № 28, 02.04с.

648/97.12.03

*Министър*

Roserphin е хидрирана двунариева сол на ceftriaxone. Свободната киселина е с утвърдено име ceftriaxone и е със следния химически състав: (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-[methoxyimino]-acetamido]-3-[[[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0] oct-2-ene-2-карбоксилова киселина.

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакони от 1 g ceftriaxone под формата на стерилен, кристален прах, съдържащ 1.19 g хидриран двунариев ceftriaxone. *Кристалният прах се разтваря в 10 ml вода за инжекции ВР за интравенозно приложение или в 3.5 ml 1.06% разтвор на лидокаин хидрохлорид ВР за интрамускулно приложение.*

Флакони от 2 g ceftriaxone под формата на стерилен, кристален прах, съдържащ 2.39 g хидриран двунариев ceftriaxone.

При приготвяне на разтворите за мускулно или венозно приложение, белият до жълтеникаво-оранжев кристален прах дава бледо жълто до кехлибарено оцветяване на разтвора. *Работният обем за 250 mg Roserphin е 0.194 ml.*

Всеки грам Roserphin съдържа приблизително 3.6 mmol натрий.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Флакони от 1 g и 2 g.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични 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 започне преди да са известни резултатите от тестовете за чувствителност на микроорганизмите.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Roserhin може да се прилага с дълбока мускулна инжекция, бавна венозна инжекция или като бавна венозна инфузия, след разтваряне според дадените по-долу указания. Дозировката и начина на приложение следва да се определят от тежестта на инфекцията, чувствителността на причиняващите микроорганизми и състоянието на пациента. При повечето случаи еднократното дневно прилагане - или при определени показания, еднократната доза - дава задоволителни лечебни резултати.

**Възрастни и деца над 12 години -**  
Стандартна лечебна доза: 1 g веднъж дневно.

**Тежки инфекции:** 2-4 g дневно, обикновено като еднократна доза на 24 часа.

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

**Остра, неусложнена гонорея:** еднократна доза от 250 mg мускулно. Не се препоръчва едновременно прилагане на пробенецид.

**Периоперативна профилактика:** Обикновено се прилага единична доза от 1 g, мускулно или бавно венозно. При колоректална хирургия трябва да се прилагат 2 g мускулно, чрез бавна венозна инжекция или чрез бавна венозна инфузия, едновременно с подходящо средство срещу анаеробни бактерии.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

Дозите, препоръчвани за възрастни не трябва да бъдат променяни за тази възрастова група при положение, че бъбречната и чернодробна функции са задоволителни (виж по-долу).

#### **Новородени, кърмачета и деца до 12 години**

Препоръчват се следните схеми на дозиране един път дневно:

##### **Новородени**

Дневна доза от 20-50 mg/kg телесно тегло, да не надхвърля 50 mg/kg. При новородени венозно прилаганата доза трябва да се даде за повече от 60 минути, за да се намали изместването на билирубина от албумина, което намалява потенциалния риск от билирубинова енцефалопатия. (Виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

##### **Кърмачета и деца до 12 години**

Стандартна лечебна доза: 20-50 mg/kg един път дневно.

При тежки инфекции може да се дадат до 80 mg/kg телесно тегло, телесно тегло 50 kg и повече трябва да се използва обичайната доза за



*възрастни.* Венозното 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 следва да се избягват поради повишения риск от поява на жлъчни преципитати.

#### ***Увредена бъбречна и чернодробна функции***

При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага редуциране на дозата прилаган Roserhin при положение, че чернодробната функция е запазена. Само в случаи на претерминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min) дозата на Roserhin не трябва да надвишава 2 g дневно.

При пациенти с чернодробно увреждане не се налага редуциране на дозата при положение, че бъбречната функция е запазена.

При пациенти с тежко увредена бъбречна функция със съпътстваща чернодробна недостатъчност, плазмените концентрации на Roserhin трябва да бъдат определяни през определени интервали от време, като при нужда дозата съответно се коригира.

При пациенти на диализа не се налага прилагане на допълнителна доза след диализата. Същевременно плазмените концентрации трябва да бъдат проследявани, за да се определи дали е необходимо коригиране на дозата, тъй като скоростта на елиминиране при тези пациенти може да бъде намалена.

### **4.3 Противопоказания**

Roserhin е противопоказан при пациенти с анамnestични данни за свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.

Roserhin не трябва да се прилага при новородени с иктер или с хипоалбуминемия или ацидоза, както и при недоносени деца, за които има основания да се предполага, свързането на билирубина може да е увредено.

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

Не трябва да се надвишава препоръчаните дози.

Roserhin следва да се прилага с повишено внимание на пациенти, които имат анамnestични данни за свръхчувствителност (и особено анафилактична реакция) към пеницилини или други не-цефалоспоринови бета-лактамни антибиотици, тъй като има данни за поява на кръстосана алергенност между цефалоспорините и тези антибиотици. Анафилактичният шок изисква предприемането на незабавни мерки.

При тежко увреждане на бъбречната функция със съпътстваща чернодробна недостатъчност, се налага намаляване на дозата по начина описан в *Дозировка* начин на приложение.



Проучванията *in vivo* и *in vitro* показват, че ceftriaxone, както някои други цефалоспорици, може да измести билирубина от серумния албумин. Клиничните данни от проучвания при новородени потвърждават това. Поради това Roserphin не трябва да се прилага на новородени с иктер или с хипоалбуминемия или ацидоза, при които свързването на билирубина може да бъде увредено. Особено внимание изискват недоносените деца.

Roserphin може да преципитира в жлъчния мехур, като при ехография се откриват като сенки (виж *Нежелани реакции*). 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 Roserphin на база телесно тегло. При деца трябва да се избягват дози над 80 mg/kg телесно тегло поради повишения риск от билиарни преципитати. Няма безспорни доказателства за жлъчни камъни или остър холецистит, развили се при деца или кърмачета, лекувани с Roserphin. Препоръчва се при цефтриаксонови преципитати в жлъчния мехур да се предприемат консервативни мерки.

Цефалоспорици като клас проявяват тенденция да се абсорбират върху повърхността 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 пеницилици.

При пациенти, лекувани с Roserphin, 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. предхождащи основно лечение, тежко заболяване и тотално парентерално хранене. Отключваща или подпомагаща роля на Roserphin-свързана билиарна преципитация не може да бъде изключена.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Досега не е било наблюдавано увреждане на бъбречната функция след едновременно приложение на Roserphin и диуретици.

Няма данни за повлияване на действието или повишаване на нефротоксичността на аминогликозидите при едновременно приложение с Roserphin.

Молекулата на ceftriaxone не съдържа N-метилтиотетразолова група, която обикновено е причина за поява на дисулфирам-подобни ефекти, когато по време на лечение с някои цефалоспорици се приема алкохол.

Проучванията *in vitro* показват антагонистични ефекти при комбинация на хлорамфеникол с ceftriaxone.

При пациенти, лекувани с Roserphin, тестът на Coombs понякога може да стане фалшиво-положителен. Roserphin, както и други антибиотици, може да причини фалшиво-положителни реакции за галактоземия. Не-ензимните методи за



определяне на глюкоза в урина също могат да дадат фалшиво-положителни резултати. Поради това определянето на глюкоза в урината по време на лечение с Roserphin трябва да става с ензимни методи.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Проучванията с Roserphin върху репродуктивността на лабораторни животни показват, че няма данни за нежелани ефекти върху феталното развитие, но безвредността при бременни жени не е била проучена. Поради това Roserphin не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако не е абсолютно наложително. Минимални концентрации Roserphin се екскретират в кърмата при хора. Поради това Roserphine трябва да се прилага внимателно при кърмене.

#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Roserphine обикновено се понася добре. Нежеланите реакции са обикновено леки и преходни.

Най-чести са нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, които се изразяват в редки изпражнения и диария или понякога гадене и повръщане, стоматит и глосит. Наблюдават се още кожни реакции включително макулопапуларен обрив или екзантем, пруритус, уртикария, оток и алергичен дерматит. В изолирани случаи се наблюдават тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, и синдром на Lyell/токсична епидермална некролиза).

Хематологичните промени включват анемия (всички степени), хемолитична анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, еозинофилия, агранулоцитоза и положителен тест на Coombs. По време на лечението трябва да се изследва редовно кръвната картина. В редки случаи Roserphin може да причини удължаване на протромбиновото време.

В отделни случаи се съобщава за главоболие и световъртеж, лекарствена треска и транзиторно повишаване стойностите на чернодробните тестове. Други рядко наблюдавани нежелани реакции са глюкозурия, олигурия, хематурия, повишени стойности на серумния креатинин, микоза на гениталния тракт и анафилактоидно-подобни реакции като бронхоспазъм.

Много рядко след лечение с Roserphin се наблюдават обратими симптоматични уринарни преципитати на калциев ceftriaxone. На повишен риск са изложени много млади, имобилизирани или дехидратирани пациенти. Има няколко съобщения за поява на анурия и бъбречно увреждане след подобна реакция.

На ехография са наблюдавани сенки, неправилно определяни като жлъчни камъни, които представляват преципитати на калциев ceftriaxone. Реди съобщения касаят най-вече случаи, при които се прилагат дози за възрастни от



два или повече грама дневно или еквивалента на тази доза при деца. В подобни дози тези билиарни преципитати могат понякога да предизвикат и появата на симптоми. Ако при пациентите се развие подобна симптоматика, се препоръчва предприемането на нехирургични мерки като се прецени нуждата от прекратяване на лечението с Roserhin. Практиката показва, че тези преципитати обикновено изчезват при прекратяване на лечението с Roserhin. Рискът от поява на билиарни преципитати може да бъде повишен, ако лечението продължи повече от 14 дни, както и при наличие на бъбречна недостатъчност, дехидратация или общо парентерално хранене. Има единични съобщения за панкреатит, независимо че не е установена причинна връзка с seftiахопе.

Може да се развие суперинфекция с дрожди, гъбички или други резистентни микроорганизми. Рядко като нежелана реакция се развива псевдомембранозен колит, в резултат на инфекция с *Clostridium difficile* при лечение с Roserhin. Поради това е необходимо тази диагноза да се има пред вид при пациенти с диария след приложение на антибактериални продукти.

При мускулно инжектиране може да се изпита болка или дискомфорт в мястото на инжектирането непосредствено след приложението, но това състояние е леко и преходно. В единични случаи след венозно приложение се наблюдават локални флебитни реакции. Рискът в този случай може да бъде намален чрез бавно (2-4 минути) инжектиране.

#### 4.9 Предозиране

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

#### 5.1 Фармакодинамична характеристика

Roserhin има мощно бактерицидно действие срещу широк спектър Грам - положителни и най-вече Грам- отрицателни микроорганизми. Спектърът на активност включва едновременно аеробни и някои анаеробни видове. Той е значително устойчив на повечето бактериални бета-лактамази.

Характерен белег на Roserhin е относително продължителното плазмено време на полуелиминиране - приблизително 8 часа, което прави дозирането един път дневно особено подходящо за повечето пациенти.

#### *Микробиология*

Обикновено seftiахопе е активен срещу изложените по-долу микроорганизми както *in vitro*, така и при клинично проучени инфекции (виж *Показания*). Списъкът не е изчерпателен и включва микроорганизмите *от особен клиничен интерес*.

#### *Грам-положителни аероби*



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

#### **Забележка**

Метицилин-резистентни щамове от вида *Staphylococcus* са резистентни на цефалоспорици, включително сефтриаксон. Повечето от ентерококите (напр. *Enterococcus faecalis*) са резистентни. *Listeria monocytogenes* също не са чувствителни към сефтриаксон.

#### **Грам-отрицателни аероби**

*Acinetobacter iwoffi* (някои щамове са резистентни)  
*Aeromonas* spp.  
*Alcaligenes* spp.  
*Moraxella caarrhalis* (бета-лактамаза положителни и отрицателни)  
*Campytophaga* spp  
*Citrobacter* spp.  
*Enterobacter* spp. (някои щамове са резистентни)  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae* (включително пеницилаза-продуциращи щамове)  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Hafnia alvei*  
*Klebsiela* spp. (включително *K. pneumoniae*)  
*Moraxella* spp.  
*Morganella morganii* (= *Proteus morganii*)  
*Neisseria gonorrhoeae* (включително пеницилаза-продуциращи щамове)  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella multocida*  
*Plesiomonas shigelloides*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia* spp  
*Salmonella* spp. (включително *Salmonella typhi*)  
*Serratia* spp. (включително *Serratia marcescens*)  
*Shigella* spp.  
*Vibrio* spp. (включително *V. cholerae*)  
*Yersinia* spp. (включително *Y. enterocolitica*)

#### **Анаеробни микроорганизми**

*Clostridium* spp. (без *C. difficile*)  
*Fusobacterim* spp. (без *F. mortiferum* и *F. varium*)  
*Peptococcus* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**



Фармакокинетиката на Roserphin се определя основно от зависимото от концентрацията му свързване със серумния албумин. При хора, свободната (несвързана) с плазмените протеини част от лекарството, е приблизително 5% при повечето от терапевтичните концентрации, като нараства до 15% при концентрации от 300 mg/l. Поради ниското съдържание на албумин, частта на свободния ceftriaxone в интерстициалната течност е съответно по-висока от плазмената.

*Плазмени концентрации:* Средните максимални концентрации след венозна инжекция болус са около 120 mg/l при доза от 500 mg и около 200 mg/l след доза от 1 g. Средните нива от 250 mg/l се достигат след инфузия на 2 g за повече от 30 минути. Мускулното инжектиране на 500 mg Roserphin в 1.06% Lidocaine дава максимални плазмени концентрации от 40-70 mg/l в рамките на 1 час. Бионаличността след мускулно инжектиране е 100%.

*Екскреция:* Roserphin се елиминира главно под формата на непроменен ceftriaxone, 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. Времето на полуелиминиране при възрастни е около 8 часа. Времето на полуелиминиране не се повлиява значимо от дозата, начина на приложение или 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.

При пациенти в напреднала възраст над 75 години средното време на полуелиминиране е 2-3 пъти по-дълго от това в групата на младите възрастни. Както при всички цефалоспоринови намалената бъбречна функция в напреднала възраст може да доведе до удължаване на времето на полуелиминиране. Събраните до момента данни за ceftriaxone обаче показват, че не се налага промяна в схемата на дозиране.

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

*Церебростинална течност:* Roserphin преминава през невъзпалени и възпалени менинги, като достига плазмена концентрация от 4-17% от съответната плазмена концентрация.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма предклинични данни от значение за предписването, които не са включени вече в другите раздели на кратката характеристика на продукта.





## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

### 6.2 Несъвместимости

Разтворите, съдържащи Roserphin не трябва да се смесват или добавят към разтвори, съдържащи други продукти. Roserphin е несъвместим с калций-съдържащи разтвори като разтвор на Hartmann или разтвор на Ringer. По литературни данни ceftriaxone е несъвместим с ampiciline, vancomycin, flucanazole, аминокликозиди и labetalol.

### 6.3. Срок на годност

Roserphin е стабилен до 36 месеца, при препоръчаните условия за съхранение.

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Препоръчва се съхранение при максимална температура 25°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Roserphin 1 g се произвежда в стъклени флакони от 15 ml с тefлонизирана гумена тапа и алуминиева капачка. Опаковки от 1, 5, 10, 50 и 143 флакона.

Roserphin 2 g се произвежда в стъклени флакони от 50 ml с тefлонизирана гумена тапа и алуминиева капачка. Опаковки от 1 флакон и 50 флакона.

### 6.6 Инструкции за употреба / работа с продукта

#### *Приготвяне на инжекционния и инфузионния разтвор*

Препоръчва се прилагането на прясно приготвени разтвори. Те запазват активността си не по-малко от 6 часа на стайна температура при дневна светлина или 24 часа при 5°C.

Roserphin не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други лекарства, освен 1.06% разтвор на Lidocaine hydrochloride (само за мускулно приложение).

*Мускулно инжектиране:* 1 g Roserphin се разтварят в 3.5 ml 1.06% разтвор на Lidocaine hydrochloride. Разтворът се прилага дълбоко мускулно. Дози над 1 g трябва да се разделят и инжектират на повече от едно място.

Разтворите на Lidocaine не трябва да се прилагат венозно.

*Венозна инжекция:* 1 g Roserphin се разтварят в 10 ml вода за инжекции. Инжекциите трябва да се прилагат в продължение на не по-малко от 2-4 минути, директно във вена или през система за венозна инфузия.

*Венозна инфузия:* 2 g Roserphin се разтварят в 40 ml от някой от следните разтвори, несъдържащи калций: декстроза за инжекции 5% или 10%, натриев хлорид за инжекции, натриев хлорид и декстроза за инжекции (0.45% натриев хлорид и 2.5% декстроза), декстран 6% в декстроза за инжекции 5% разтвори на хидроксиетил нишесте 6-10% за инфузия. Тази инфузия трябва да се прилага с продължителност не по-малко от 30 минути.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland.

**8. РЕГИСТРАЦИОННИ НОМЕРА В Р. БЪЛГАРИЯ**  
Флакони от 1 g - 20050686  
Флакони от 2 g - 20010687

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /  
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
19.06.2001 г.

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) КОРЕКЦИЯ НА ТЕКСТА**  
м. декември 2000 г.

Roserhin е запазена търговска марка.

