

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт:

CEFTRIAХОН- ТСНАІКАРНАRMA

2. Количествен и качествен състав:

Всеки флакон съдържа 1 g ceftriaхone под формата на натриева сол.

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

CEFTRIAХОН- ТСНАІКАРНАRMA е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни на ceftriaхone микроорганизми:

Сепсис

Менингит

Лаймска болест

Коремни инфекции

Инфекции на костите, кожата, бъбреците и пикочните пътища

Пневмония

Инфекции на уши, нос и гърло

Генитални инфекции

Периоперативна профилактика на инфекции

4.2. Дозировка и начин на приложение

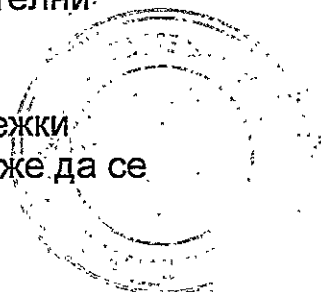
CEFTRIAХОН- ТСНАІКАРНАRMA може да се приложи интравенозно или интрамускулно. Дозировката и пътят на въвеждане се определят от чувствителността на патогените и тежестта на инфекцията.

При повечето случаи еднократното дневно прилагане- или при определени показания, еднократната доза- дава задоволителни лечебни резултати.

Възрастни и деца над 12 години

Обичайната доза е 1- 2 g ceftriaхone веднъж дневно. При тежки инфекции и бактериален менингит дозата на ceftriaхone може да се увеличи до 4 g, което е максималната дневна доза.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-1241/08.05.07	
636/25.03.03	<i>Миле</i>



При лечение на неусложнена уретална и аноректална гонорея при мъже и жени се препоръчва еднократна интрамускулна доза от 250 mg ceftriaxone; не се препоръчва едновременното прилагане на пробеницид.

Еднократна доза от 1- 2 g ceftriaxone; приложена интравенозно 30 до 90 минути преди хирургична манипулация се препоръчва като периперативна подготовка.

Деца до 12 години

Прилага се следната схема на дозиране един път дневно.

Препоръчителната доза при новородени (до 2 седмична възраст) е 20- 50 mg/ kg телесна маса и не бива да надвишава 50 mg/ kg поради недоразвитата ензимна система на новороденото. Венозно приложената 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.

Бebета и деца до 12 години: обичайната дневна доза е 20- 50 mg/ kg телесна маса един път дневно, при тежки инфекции до 80 mg/ kg един път дневно. Венозното приложение на дози над 80 mg/ kg телесна маса трябва да става в инфузия с продължителност не по-малка от 30 минути. Дози над 80 mg/ kg един път дневно следва да се избягват поради увеличението на риска от появата на жлъчни преципитати.

Общата дневна доза не бива да надхвърля 2 g.

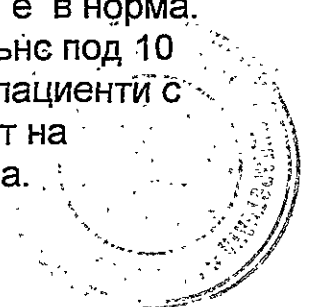
При лечение на бактериален менингит при пеленачета и деца се започва с дози от 100 mg/ kg (да не се надхвърлят 4 g) веднъж дневно. След като се определи патогенът и се установи чувствителността му, дозата може да се намали съответстващо.

Пациенти в напреднала възраст

При гериатрични пациенти не се налага корекция на дозата, при условие че няма чернодробни и бъбречни заболявания.

Пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция

Не се налага да се намалява дозата ceftriaxone при пациенти с увредена бъбречна функция, ако чернодробната функция е в норма. При много тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 10 ml/ min), дозата трябва да е по-малка от 2 g дневно. При пациенти с практически липсваща бъбречна функция, които подлежат на хемодиализа, обикновено доза от 1 g дневно е достатъчна.



При пациенти с чернодробно увреждане, не се налага да се взимат специални мерки, ако бъбречната функция е в норма.

При пациенти със съпътстващо тежко увреждане на бъбречната и чернодробната функция, дозата ceftriaxone не бива да надминава 2 g дневно, като плазмените концентрации на ceftriaxone трябва да бъдат проследявани през определени интервали от време, като при нужда дозата съответно се коригира.

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията. Обичайната продължителност на лечението е от 4 до 14 дни; при усложнени инфекции, може да се наложи по-дълга терапия. Лечението трябва да продължи поне три дни след изчезването на белезите и симптомите на инфекция.

4.3. Противопоказания

CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към антибиотици от групата на цефалоспорините. Ceftriaxone не трябва да се прилага при новородени с иктер или на такива с хипоалбуминемия или ацидотични, както и при недоносени деца, за които има основания да се предполага, че имат увредено свързване на билирубина.

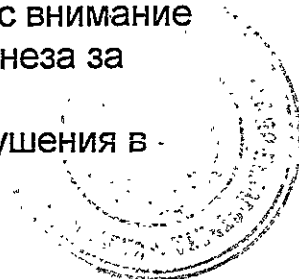
4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA трябва да се дава внимателно на пациенти свръхчувствителни към пеницилини или други лекарствени продукти, поради потенциална реакция на кръстосана алергия.

Хипопротромбинемия и нарушаване на протромбиновото време са възниквали рядко при пациенти, лекувани с ceftriaxone. Пациенти с увредена синтеза на витамин К или с ниски запаси от витамин К (например хронично бъбречно заболяване и недохранване) могат да се нуждаят от проследяване на протромбиновото време докато трае лечението. Може да се наложи приложение на витамин К (10 mg седмично), ако е удължено протромбиновото време преди или по време на лечение.

CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA трябва да се прилага с внимание при индивиди със заболяване на жлъчния мехур и анамнеза за гастроинтестинално заболяване и в частност колит.

Внимание се изисква и при пациенти с анамнеза за нарушения в кръвосъсирването.



CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA може да замести билирубина от серумните албумини, поради което не трябва да се прилага при новородени с иктер, хипербилирубинемия, ацидоза, особено недоносени, при които свързването на билирубина може да е увредено.

В редки случаи сонограмите на жлъчния мехур са показали помътняване, предполагащо утайка, което може да се тълкува погрешно като камъни в жлъчката. Това може да се случи на пациенти на всяка възраст, но е по-често при новородени, на които се прилагат високи дози ceftriaxone на база телесна маса. При деца трябва да се избягват дози над 80 mg/kg телесна маса поради повишения риск от билиарни преципитати. Няма безспорни доказателства за жлъчни камъни или остър холецистит развили се при деца или новородени, лекувани с ceftriaxone. Препоръчва се при цефтриаксонови преципитати да се предприемат консервативни мерки. При пациенти, лекувани с ceftriaxone има редки съобщения за случаи на панкреатит, вероятно с етиология, свързана с билиарна обструкция. Повечето от тези пациенти са с рискови фактори за билиарна стаза и билиарни отлагания, предхождащи основното лечение, тежко заболяване или общо парентерално хранене. Отключваща или подпомагаща роля на ceftriaxone свързана с билиарната преципитация не може да бъде изключена. По изключение могат да се получат колики и болки, но подобно състояние е преходно и обратимо след прекратяване на приема. В случай на тежка и персистираща диария, възможността от потенциално животозастрашаващ антибиотично предизвикан псевдомембранозен колит трябва да се има предвид. Ето защо в подобни случаи CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходяща терапия. Както и при другите широко спектърни антибиотици, продължителното приложение на ceftriaxone може да доведе до свръхрастване на нечувствителни микроорганизми. Ако се развие суперинфекция по време на лечение, следва да се вземат подходящи мерки.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Проучвания in vitro показват антагонистични ефекти, при комбинирането на хлорамфеникол.

Не съществува взаимодействие на ceftriaxone с антикоагуланти. Елиминирането на ceftriaxone не се нарушава от probenecid. Няма



данни ceftriaxone да увеличава бъбречната токсичност на аминокликозидите.

Не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция след едновременно приложение на високи дози ceftriaxone и мощни диуретици като furosemide.

Не се е проявявал ефект подобен на този на disulfiram след поглъщане на алкохол след приложение на ceftriaxone.

Взаимодействие с лабораторни тестове

Ceftriaxone може да взаимодейства с уринните тестове за глюкоза, използващи медна редукция (Clinitest), но не и тези, базирани се на глюкозо-оксидазния тест (Diastix или Tes Tape). При пациенти, лекувани с ceftriaxone Coombs test и тестовете за галактоземия могат рядко да дадат фалшиво-положителен резултат.

4.6. Бременност и кърмене

Не е установена безопасността на употреба по време на бременност. Ceftriaxone следва да се прилага по време на бременност само, когато ползата надвишава потенциалния риск за плода и/или майката.

Ceftriaxone се екскретира в ниски концентрации в кърмата, ето защо назначаването му при кърмещи жени, следва да се прави внимателно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни ceftriaxone да оказва някакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA като цяло се понася добре.

Честотата на нежеланите реакции при ceftriaxone е подобна на тази при другите цефалоспорини.

Нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки и не налагат прекратяване на лечението.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са:

Системни нежелани реакции

Гастроинтестинални (около 2%)

Диария, гадене, повръщане, стоматит, глосит, абдоминална болка

Кожни реакции (около 1-2%)



Макулопапуларен обрив, екзантем, алергичен дерматит, пруритус, уртикария, едем и рядко тежки кожни реакции: еритема мултиформе, синдром на Stevens- Johnson, Lyell (токсична епидермална некролиза).

Хематологични промени (около 2%)

Еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, хемолитична анемия, гранулоцитопения, неутропения, лимфопения, удължаване на протромбиновото време.

Други, рядко срещани нежелани реакции

Главоболие и замаяност, покачване на чернодробните ензими: SGOT и SGPT, по-рядко увеличение на АФ и билирубин; жълтеница, глюкозурия, хематурия, бронхоспазъм, серумна болест, коремна болка, флатуленция, диспепсия, палпитации, епистаксис, олигурия, повишаване на серумния креатинин, микоза на гениталния тракт, треска, втрисане, анафилактични и анафилактоидни реакции, утаяване на калциеви соли на ceftriaxone в жлъчния мехур. Псевдомембранозен ентероколит и нарушения в кръвосъсирването са били докладвани като много редки нежелани реакции.

Локална поносимост

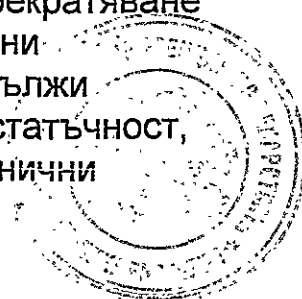
Болка, индурация и чувствителност, тромбофлебит при интравенозно приложение. Тези нежелани реакции могат да се намалят до минимум чрез бавно инжектиране (2- 4 минути).

Интрамускулното инжектиране без лидокаинов разтвор е болезнено.

Много рядко след лечение с ceftriaxone 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. Тези съобщения касаят най-вече случаи, при които се прилагат дози от два или повече грама дневно или еквивалентна доза при деца. В подобни дози тези билиарни преципитати могат понякога да предизвикат и поява на симптоми. Ако при пациентите се развие подобна симптоматика, се препоръчва предприемането на нехирургични мерки като се прецени нуждата от прекратяване на лечението с ceftriaxone.

Практиката показва, че тези преципитати изчезват при прекратяване на лечението с ceftriaxone. Рискът от развитие 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 било възможно да се установи причинна връзка с прилаган ceftriaxone.

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

4.9. Предозиране

Клиничните белези на предозиране включват: гадене, повръщане, диария, объркване и гърчове.

Прекомерните серумни концентрации на ceftriaxone не могат да се редуцират чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Няма специфичен антидот. Лечението следва да е симптоматично.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакологична класификация: трета генерация цефалоспоринови други бета- лактамни антибиотици

Терапевтична класификация: антибиотик за системно приложение
АТС: J01DA13

Начин на действие

CEFTRIAXON- ТСНАКАРНАРМА е полусентитичен цефалоспоринов антибиотик от трета генерация за парентерално приложение. Той притежава бактерицидно действие срещу много грам- негативни и грам- позитивни микроорганизми.

CEFTRIAXON- ТСНАКАРНАРМА е резистентен на хидролиза от бета- лактамази, както и пеницилинази и цефалоспоринази, на грам- негативните и грам- позитивните бактерии. Ето защо ceftriaxone е ефективен срещу щамове, които са резистентни към други цефалоспоринови.

Антибактериален спектър

Антибактериалният спектър на ceftriaxone включва следните микроорганизми *in vitro* и при клинично проявени инфекции:

Грам- отрицателни аероби:

Haemophilus influenzae; Haemophilus parainfluenzae; Moraxella catarrhalis; Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae; Klebsiella oxitoca;



Proteus mirabilis; Proteus vulgaris; Neisseria gonorrhoea; Neisseria meningitidis; Enterobacter aerogenes; Enterobacter cloacae; Acinetobacter calcoaceticus; Morganella morganii, Serratia marcescens; много щамове на *Pseudomonas aeruginosa*

Грам- положителни аероби:

Staphylococcus aureus; Staphylococcus epidermidis; Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes; Streptococcus viridans

Methicillin- резистентните стафилококи са резистентни на цефалоспорин, включително ceftriaxone.

Повечето щамове от група Д стрептококи и ентерококи, например *Enterococcus faecalis* са резистентни.

Анаеробни организми:

Bacteroides fragilis; Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Borellia burgdorferi.

Clostridium difficile е резистентен.

Ceftriaxone също така показва *in vitro* активност срещу следните микроорганизми, въпреки че клинично значение не е известно:

Citobacter freundii, Citobacter diversus, Providencia rettgeri, Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Streptococcus agalactiae, Bacteroides bivius, Bacteroides melaninogenicus.

CEFTRIAXON- ТСНАКАРНАРМА, прилаган в комбинация с аминогликозиди може да бъде синергичен, което има особено значение при лечението на тежки инфекции (причинени от *Pseudomonas aeruginosa* и някои щамове на *Enterobacteriaceae*).

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ceftriaxone не е линейна. Всички фармакокинетични параметри с изключение на времето на полуживот са дозо- зависими, ако се отнесат към общата концентрация (свободен и свързан с протеините ceftriaxone).

Абсорбция

След единична интрамускулна доза от 1 g ceftriaxone върхова плазмена концентрация от 76 mg/l се достига след 2- 3 часа.

След единична интравенозна инфузия от 1 g ceftriaxone върхова плазмена концентрация от 151 mg/l се достига след 30 минути.

След единична интравенозна инфузия от 2 g ceftriaxone върхова плазмена концентрация от 257 mg/l се достига след 30 минути.

Идентични са площите под кривата плазма- концентрация./ време след интравенозно и интрамускулно приложение. Това означава, че бионаличността на интрамускулното приложение на ceftriaxone е 100%.

Разпределение

Явният обем на разпределение може да варира от 5.8 до 13.5 литра при здрави индивиди.

Ceftriaxone обратимо се свързва с албумините, степента на свързване е много висока (85- 95 %) като намалява с повишаването на концентрациите.

Ceftriaxone широко се разпределя в повечето тъкани и телесните течности. Концентрации над минималната инхибиторна (MIC) за повечето патогени се поддържат за повече от 24 часа в над 60 тъкани и телесни течности, включително бял дроб, сърце, жлъчен тракт, черен дроб, средно ухо, назална мукоза, кости, както и цереброспинална, перитонеална, плеврална, синовиална и простатна течност.

Ceftriaxone преминава през възпалени менинги. Върховите концентрации в cerebro- спиналната течност се достигат 4 часа след интравенозно приложение.

Ceftriaxone преминава през плацентарната бариера.

Ceftriaxone се екскретира в ниски концентрации в кърмата.

Метаболизъм

Ceftriaxone не се метаболизира самостоятелно в организма. Едва след екскрецията му с жлъчката в интестиналния лумен интестиналната флора трансформира част от активния ceftriaxone в неактивни метаболити.

Елиминиране

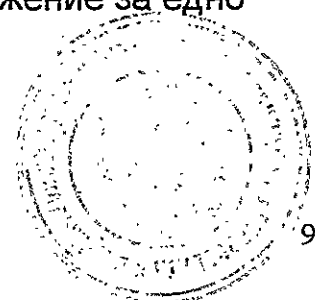
Ceftriaxone се елиминира през бъбреците и черния дроб.

Около 33 до 67 % от дозата на ceftriaxone се екскретира непроменен в урината (почти изцяло чрез гломерулна филтрация), а останалата част се секретира в жлъчката, като на края се открива в фецеса като микробиологично неактивни съставки.

Общият плазмен клирънс е 0.581.45 L за час, а бъбречният клирънс е 0.32- 0.73 L за час.

Времето на полуживот е около 8 часа и не се променя значително от пътя на въвеждане. Това позволява еднократно приложение за едно денонощие.

Фармакокинетика в особени клинични случаи



В първите седмици на живот, 80 % от дозата се екскретира в урината; след първия месец това ниво спада до нива подобни на тези при възрастните.

При пациенти в напреднала възраст и такива с увредена бъбречна или чернодробна функция, фармакокинетиката на ceftriaxone е минимално увредена по сравнение с тази при здрави зрели индивиди. Ето защо не се налага корекция на дозата при такива пациенти, ако дозата на ceftriaxone е до 2 грама дневно.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Третата генерация цефалоспорици са по-малко токсични от тези, принадлежащи на първа и втора генерация. Средната летална доза (LD₅₀) на ceftriaxone е по-голяма от 10.0 g/kg при плъхове.

Високи дози ceftriaxone, давани на експериментални животни не са повлияли циркулацията, дишането, чревния мотилитет или бъбречната екскреция. Не са се повлияли нито автономната, нито централната нервна система, нито сърцето.

При кучета, получавали високи дози ceftriaxone (100 mg/kg) в продължение на 4 седмици е наблюдавано отлагане на калциеви соли в жлъчния мехур.

Няма данни за мутагенност на ceftriaxone (*in vitro*).

При мишки, получавали дози 20 пъти по-високи от препоръчаните за човека, не са наблюдавани нито тератогенен, нито ембриотоксичен ефекти.

При маймуни, получавали дози 3 пъти по-високи от препоръчаните за човека, не са наблюдавани нито тератогенен, нито ембриотоксичен ефекти.

6. Фармацевтични данни

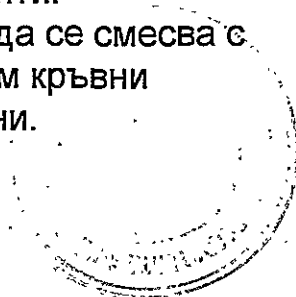
6.1. Списък на помощните вещества

Няма.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Разтворите, съдържащи Ceftriaxon- Tchaikapharma не бива да се смесват или да се добавят към разтвори на други агенти.

CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA не бива физически да се смесва с други антимикуробни агенти и не бива да се добавя към кръвни продукти, протеинови хидролизати или аминокиселини.



CEFTRIAXON- TCHAIKAPHARMA не бива да се смесва с разтвори, съдържащи какций Hartmann, Ringer или с аминогликозиди, fluconazole, labetalol, vancomycin или pentamidine. Ceftriaxone е несъвместим с калций- съдържащи разтвори, ванкомицин, флуконазол, аминоглокозиди и лабеталол.

Ceftriaxone не бива да се смесва в една спринцовка с никой друг лекарствен продукт освен лидокаинов разтвор (само за интрамускулно приложение).

6.3. Срок на годност

Сух прах за инжекционен разтвор: 3 години

Лекарственият продукт не бива да се прилага след изтичане на срока на годност, посочен на опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение

Сух прах за продажба: Да се съхранява при температура под 25° C. Да се пази от светлина.

Приготовеният инжекционен разтвор остава стабилен в рамките на 6 часа, ако се съхранява при температура под 25° C, а ако се съхранява в хладилник (2- 8 ° C), е годен 24 часа.

6.5. Данни за опаковката

Безцветни стъклени флакони със сиви гумени запушалки, запечатани с алуминиева капачка, пакетирани по 10 и по 100 в картонени кутии.

6.6. Препоръки при употреба

Приготвяне на разтвори за инжектиране и инфузия:

Препоръчва се употребата на току що приготвен разтвор. Ceftriaxon не бива да се смесва в една спринцовка с никой друг лекарствен продукт освен разтвор на lidocaine (само за интрамускулно приложение).

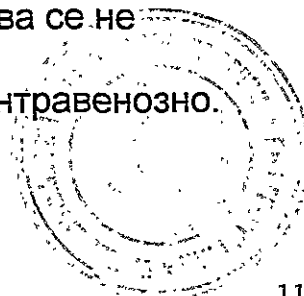
За интрамускулно приложение:

1g ceftriaxone се разтваря в 3.5 ml 1 % разтвор на lidocaine.

Разтворът се инжектира дълбоко в глутеуса. Препоръчва се не повече от 1 g да се инжектира в една от двете страни.

Лидокаиновият разтвор никога не бива да се прилага интравенозно.

За интравенозно приложение:



1 g ceftriaxone се разтваря в 10 ml вода за инжекции. Разтворът се инжектира бавно директно във вена за 2- 4 минути.

За интравенозна инфузия:

2 g ceftriaxone се разтварят в 40 ml подходящ несъдържащ калций инфузионен разтвор (0.45 % или 0.9 % натриев хлорид, 2.5%, 5%, или 10% глюкоза, 5% левулоза, или 6% декстран в глюкоза).

Разтворът се прилага инфузионно за поне 30 минути.

7. Име и адрес на производителя

“ЧАЙКАФАРМА” АД, гр. Варна, ул. “Никола Вапцаров” 1.

8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

“ЧАЙКАФАРМА” АД, гр. Варна, ул. “Никола Вапцаров” 1.

9. Регистрационен номер

10. Дата на първо разрешение за употреба

11. Дата на актуализация на текста

Юни, 2000 г.

