

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ... 1-2040, 08.05.2008

Одобрено: 15/25.03.08

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ceftriaxon RV 1g powder for solution for injection

Цефтриаксон RV 1g прах за инжекционен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа активно вещество Ceftriaxone sodium екв. на 1g Ceftriaxone.

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

прах за инжекционен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лекарственият продукт Ceftriaxon RV се прилага за лечение на тежки инфекции, причинени от чувствителни на Ceftriaxone микроорганизми като:

- Инфекции на дихателните пътища - остри и хронични бронхити, бронхопневмонии, белодробен абсцес, инфектирани бронхиектазии, постоперативни белодробни инфекции и др.;
- бактериален ендокардит;
- уши-нос-гърло инфекции;
- менингит;
- интраабдоминални инфекции - перитонит, инфекции на жлъчните пътища и гастроинтестиналния тракт - салмонелози, шигелози;
- инфекции на бъбреците и пикочните пътища (когато аминогликозидите са неподходящи);
- генитални - мек шанкър (венерична язва), гонорея, сифилис (първичен, вторичен, латентен);
- септицемия;



- Лаймска болест;
- инфекции на кожата и кожните структури, костите, ставите, меките тъкани, инфектирани рани;
- инфекции при болни с имунен дефицит.
- периперативна профилактика в хирургията.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт се прилага само по лекарско предписание!  
Ceftriaxon RV се прилага дълбоко интрамускулно, интравенозно като директна инжекция или в инфузия.

##### *Възрастни и деца над 12 години*

Обичайната доза за възрастни или деца над 12 години е 1-2 g дневно еднократно или двукратно. При тежки инфекции - на 12 часа, като максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 g.

*За лечение на неусложнени гонококови инфекции* се препоръчва еднократна интрамускулна инжекция от 250 mg.

*За профилактика при хирургични интервенции* се препоръчва еднократна интравенозна инжекция от 1 g Ceftriaxon RV, в периода от 0,5 до 2 часа преди операцията.

##### *Деца под 12 години*

Обичайната дневна доза за деца под 12 години е 50-75 mg/kg телесно тегло, приложена еднократно. При тежки инфекции може да се приложат до 80 mg/kg телесно тегло, като максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g ( не се отнася за деца с менингит ).

При недоносени и новородени - 20-50 mg/kg еднократно дневно.

*При менингити* Ceftriaxon RV може да се прилага в доза 100 mg/kg веднъж дневно или в две еднакви дози през 12 часа. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 g. Обикновено продължителността на терапията е 7-14 дни. Ceftriaxon RV следва да се прилага поне два дни след изчезване симптомите на инфекцията. При усложнени инфекции е възможно удължаване на продължителността на терапията.



*При болни с увредена бъбречна или чернодробна функции*

Не е необходимо коригиране на дозата. Само в случаи с напреднала бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс < 10 ml/min, дозата не трябва да надвишава 2 g дневно. В случаи на едновременно наличие на тежки бъбречни и чернодробни функционални увреждания е необходимо контролиране на плазмената концентрация на Ceftriaxone през определени интервали.

Продължителността на лечението с Ceftriaxon RV зависи от протичането на заболяването и трае обикновено от 4 до 14 дни, като трябва да продължи най-малко 2-3 дни след изчезване на клиничните симптоми или след отрицателно микробиологично изследване. При третиране на инфекции, причинени от *Streptococcus pyogenes* терапията трябва да продължи най-малко 10 дни. Усложнени инфекции изискват по-продължителна терапия.

При пациенти на диализа не е необходимо допълнителна доза след диализирането. При такива пациенти е необходимо проследяване на плазмените концентрации на антибиотика и корекция на дозата.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество цефалоспоринови и пеницилинови антибиотици.

Ceftriaxon RV не трябва да се прилага при новородени с жълтеница или с хипоалбуминемия или ацидоза, както и при други състояния при които има вероятност от нарушения на свързването на билирубина.

Ceftriaxone е противопоказан при новородени, при които се изисква лечение с калциеви продукти поради риск от преципитация на солите, образувани от ceftriaxone и калций.

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

Ceftriaxon RV се прилага при доказана чувствителност на патогенните микроорганизми, определена чрез дифузионен тест или чрез разреждане, използвайки стандартни хранителни среди.



Преди всеки нов курс на лечение с Ceftriaxon RV, пациентът трябва внимателно да бъде разпитан, за да се установят предишни реакции на свръхчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други лекарства.

Препоръчва се повишено внимание и медицинско наблюдение след първата инжекция при пациенти, свръхчувствителни към пеницилин, пенициламин и гризеофулфин (кръстосана алергия), както и при пациенти с някаква форма на алергия, особено IgE-обусловена.

При липса на алергична анамнеза се прави скарификационна кожна проба с разтвор от продукта. При анамнестични данни за алергия като начало се извършва епикутанна проба и ако тя е отрицателна се пристъпва към скарификационна проба. Пробите се отчитат след 30 минути.

В случай на развитие на тежка остра реакция на свръхчувствителност е необходимо прилагане на 0,5 –1 mg адреналин подкожно, венозна инфузия на кортикостероиди, антихистаминов продукт (парентерално), новфилин и селективни бета-адреномиметици при бронхоспазъм, кислород, обдишване и ако е необходимо, интубация.

При пациенти с бъбречна недостатъчност не се изисква промяна в обичайната доза. Препоръчва се периодичен контрол на серумните концентрации на продукта и при наличие на доказателство за акумулиране дозата трябва да се намали съответно.

При пациенти с нарушена чернодробна функция не е необходимо намаляване на дозата, но при наличие на съпътстващо бъбречно заболяване тя не трябва да надвишава 2 g, освен при стриктен контрол на серумните концентрации.

Тъй като може да се наблюдава удължаване на протромбиновото време е необходимо контролирането му, особено при пациенти с увредена продукция и ниски депа на витамин К при хронични чернодробни заболявания и недохранване. При необходимост може да се прилага витамин К (10 mg седмично).

Ceftriaxon RV трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с гастроинтестинални заболявания в анамнезата, особено колит.



Както всички антибактериални средства, така и Ceftriaxon RV може да промени нормалната чревна флора и да се развие псевдомембранозен колит. Затова е необходимо повишено внимание при пациенти с появила се диария след приложението му.

При диагноза псевдомембранозен колит трябва да се предприемат необходимите терапевтични мерки. Леките случаи се овладяват само с прекъсване на лечението, а средните и по-тежките - с прилагане на повече течности, електролити, протеини и перорални антибактериални продукти срещу *Clostridium difficile*.

Лечението с Ceftriaxon RV трябва да се прекъсне при пациенти развиващи симптоми на жлъчно заболяване (иктер и жлъчна колика).

При пациенти с гранулоцитопения, Ceftriaxon RV, както и другите цефалоспорини от трето поколение, следва да се назначава в комбинация с аминогликозидни антибиотици.

Продължителната употреба на Ceftriaxon RV може да доведе до свръхрастеж на *Candida sp.*, *Enterococcus sp.*, резистентни щамове *Staphylococcus aureus* и др. При наличие на вторична инфекция по време на терапията трябва да се предприемат подходящи мерки.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини, Ceftriaxon RV трябва да се прилага с повишено внимание при новородени с хипербилирубинемия и при болни, приемащи продължително време верапамил.

При продължително приложение на Ceftriaxon RV кръвната картина трябва да се контролира периодично.

По време на лечение е възможно фалшиво позитивиране на реакциите за глюкоза в урината при използване на метода с редукция на медта, затова се препоръчва определянето да се извършва най-малко 4 часа след приложение на продукта или чрез глюкозо-оксидазен метод.

Възможно е фалшиво позитивиране на теста на Coombs.

Не се препоръчва Ceftriaxon RV да се прилага за профилактика в неврохирургията.

Да се вземе под внимание количественото съдържание на натрий в продукта (~70 mg/g) при пациенти, спазващи диета с ограничаване на натрия.



Интрамускулните инжекции на Ceftriaxon RV без лидокаин са болезнени. При употреба на разтворител лидокаин, задължително трябва да се направи проба за свръхчувствителност към него.

Недопустимо е лидокаиновите разтвори на Ceftriaxon RV да се прилагат интравенозно!

Препоръчва се винаги след убождане при интрамускулни инжекции да се изтегли буталото на спринцовката (не трябва да се появява кръв), за да е сигурно, че иглата не е засегнала кръвоносен съд.

Препоръчва се употребата на прясно приготвени разтвори.

Ceftriaxone е несъвместим с съдържащи калций разтвори като Hartmann и Ringer и не трябва да бъде смесван с тях. Ceftriaxone RV не трябва да се прилага едновременно с калций-съдържащи разтвори, дори при ако се вливат с различни инфузии.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Наблюдаван е адитивен и синергичен ефект между Ceftriaxone и аминогликозидни антибиотици спрямо Грам-отрицателни микроорганизми, включително *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus faecalis*.

В случаи, когато Ceftriaxon RV се прилага с аминогликозиди, задължително е интрамускулното приложение на антибиотиците да се извърши на различни места и да не се смесват в една спринцовка за инжектиране или в инфузионни разтвори, тъй като се инактивират.

Ceftriaxon RV е несъвместим с ванкомицин.

Едновременното приложение перорални антикоагуланти може да доведе до потенциране ефекта на последните, поради потискане синтеза на витамин К.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Приложение на Ceftriaxon RV при бременни жени (особено през първите три месеца) не се препоръчва, освен ако не е абсолютно индициран, въпреки че не е наблюдаван тератогенен и мутагенен ефект.



Ceftriaxon RV се излъчва в ниски концентрации в майчиното мляко, което налага повишено внимание при прилагането му на кърмещи жени.

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

Ceftriaxon RV не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено Ceftriaxon RV се понася добре.

Най-често съобщаваните нежелани събития на ceftriaxone са диария, гадене и повръщане. Други съобщени нежелани събития 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 ( $\geq 0.01\%$  -  $\leq 0.1\%$ ): микоза на гениталния тракт.

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

##### Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки ( $\geq 0.01\%$  -  $\leq 0.1\%$ ): неутропения, левкопения, еозинофилия, тромбоцитопения, анемия (включително хемолитична анемия), леко удължаване на протромбиновото време.

Много редки ( $\leq 0.01\%$ ), 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 ceftriaxone и повече.

##### Нарушения на имунната система

Редки ( $\geq 0.01\%$  -  $\leq 0.1\%$ ): анафилактични (напр. бронхоспазъм) и анафилактоидни реакции (виж раздел 4.4)



### Нарушения на нервната система

Редки ( $\geq 0.01\%$  -  $\leq 0.1\%$ ): главоболие, замаяване.

### Стомашно-чревни нарушения

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

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

### Хепато-билиарни нарушения

Редки ( $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ): повишение на чернодробните ензими в серума (AST, ALT, алкална фосфатаза).

Наблюдавана е преципитация на калциеви соли на ceftriaxone в жлъчния мехур (виж раздел 4.4), предимно при пациенти, лекувани с дози по-високи от препоръчваната стандартна доза. В редки случаи преципитацията е придружена от клинични симптоми като болка. В тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Може да се помисли също и за преустановяване на лечението с ceftriaxone.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести ( $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ ): алергични кожни реакции като макуло-папуларен обрив или екзантем, уртикария, дерматит, сърбеж, оток.

Много редки ( $< 0.01\%$ ), включително отделни съобщения: Erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell /токсична епидермална некролиза.

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки ( $> 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ): повишение на серумния креатинин, олигурия, глюкозурия, хематурия.

Много редки ( $< 0.01\%$ ), включително отделни съобщения: преципитация в бъбреците, предимно при деца над 3 години, които са лекувани с високи дневни дози (80 mg/kg дневно и повече) или общата





доза надхвърля 10 g, както и с други рискови фактори, като дехидратация или обездвижване. Преципитацията в бъбреците е обратима след преустановяване на лечението с ceftriaxone. Във връзка с това се съобщава за анурия и бъбречно увреждане.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки ( $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ): 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. Ригор, пирексия.

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: цефалоспорини

АТС код: **J01DD04**

Активното вещество в лекарствения продукт Ceftriaxon RV е Ceftriaxone sodium - трето поколение бактерициден цефалоспоринов антибиотик, характеризиращ се с дълъг биологичен полуживот, повишена устойчивост спрямо повечето бактериални бета-лактамази, разширен спектър и висока активност спрямо Грам-отрицателни бактерии.

Механизмът на бактерицидно действие на Ceftriaxone, както и на другите цефалоспорини, е сходно с това на пеницилините и се базира на инхибиране биосинтезата на клетъчната мембрана.

Антибактериалният спектър на лекарствения продукт Ceftriaxon RV включва:

- Грам-отрицателни аероби



Enterobacter sp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae (вкл. ампицилин-резистентни щамове), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella sp., Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (вкл. пеницилиназо-продуциращи щамове), Neisseria meningitidis, Proteus sp., Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Serratia marcescens, Salmonella sp. (вкл. S. typhi), Shigella sp., Acinetobacter calcoaceticus и др.;

Голям брой щамове от изброените микроорганизми, полирезистентни на други антибиотици като пеницилини, цефалоспорини и аминогликозиди са чувствителни на Ceftriaxon RV.

- Грам-положителни аероби - Streptococcus pneumoniae, Streptococcus гр. А и В (Str. agalactiae), Streptococcus bovis гр. D, Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis
- Анаероби - Peptostreptococcus sp., Clostridium sp., Bacteroides sp. Borellia burgdoferi (причинител на Лаймската болест)

Метицилин-резистентни стафилококи и стрептококи са резистентни на Ceftriaxon RV. Повечето щамове стрептококи от група D и ентерококи също са резистентни на продукта. Повечето щамове Clostridium defficile са резистентни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Максималната плазмена концентрация от 80 µg/ml се достига след около 2 часа след интрамускулно приложение на 1g Ceftriaxon RV.

Бактерицидните концентрации се задържат около 24 часа.

Поради високата степен на обратимо свързване с плазмените протеини (около 83-96 %) Ceftriaxone показва нелинейна дозо-зависима фармакокинетика в зависимост от плазмената си концентрация. Препоръчва се Ceftriaxon RV да се прилага в голяма еднократна дневна доза, вместо разделена на по-малки количества. При прилагане на големи дози от продукта еднократно дневно, протеиновите места се запълват и свързват относително по-малък процент от приложения Ceftriaxone.



Биологичният полуживот на Ceftriaхоне не зависи от дозата и варира от 6 до 9 часа, но може да се удължи при пациенти с тежки бъбречни заболявания, съпроводени с чернодробни увреждания и при кърмачета.

Ceftriaхоне прониква добре в телесните течности и тъкани - перитонеална, синовиална, амниотична. Терапевтични концентрации се достигат в цереброспиналната течност при възпалени менинги. Премахва през плацентата и в ниски концентрации се открива в млякото на кърмачки. Високи концентрации се достигат в жлъчката.

Около 40-65 % от приложената доза Ceftriaхон RV се излъчва в непроменена активна форма в урината, главно чрез гломерулна филтрация, а останалите 30-60% се излъчва в жлъчката и се открива във фекалиите в непроменена активна форма и неактивен метаболит.

При пациенти с увредена бъбречна функция се увеличава излъчването чрез жлъчката и обратно, при пациенти само с увредена чернодробна функция се увеличава излъчването с урината.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на Ceftriaхоне е ниска и сравнима с тази на другите цефалоспорини.

Стойностите на LD<sub>50</sub> са зависими от вида и пола на експерименталните животни и от начина на прилагане (таблица 1).

Таблица 1 : Остра токсичност (LD<sub>50</sub>) на Ceftriaхоне

Вид на животните	Пол	Начин на въвеждане	LD <sub>50</sub> в mg/kg т.м.
мишки	мъжки	i.v.	1840
плъхове	женски	i.v.	2150
плъхове	мъжки и женски	i.v.	2240
зайци (бели)		i.v.	240
зайци (бели)		s.c.	>5000

Ceftriaхоне не е нефротоксичен, не притежава ембриотоксичен тератогенен и мутагенен потенциал.



Той е добре поносим, както локално и общо, така и след многократна доза. Изследвания върху плъхове, кучета и маймуни след многократно третиране с терапевтични и субтоксични дози (от 25 до 700 mg/kg т. м.) показват добра обща и локална поносимост, слаби и обратими промени в биохимичните и хематологични параметри. У маймуни, третирани 26 седмици с високи дози (700 mg/kg т. м.) е установена различна степен на нефропатия, но това не може да се счита за рисков фактор за хора, поради ниските плазмени концентрации на антибиотика.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лекарственият продукт Ceftriaxon RV не съдържа помощни вещества.

### **6.2 Несъвместимости**

Ceftriaxone е несъвместим с калций-съдържащи разтвори като Ringer и Hartman. Несъвместим е с ванкомицин, аминоглюкозиди, флуконазол, окислителни.

Поради възможна физико-химична несъвместимост Ceftriaxon RV не трябва да се смесва или прибавя към разтвори, съдържащи други антимикробни лекарствени вещества или инфузионни разтвори, освен посочените в "Дозировка и начин на приложение".

### **6.3 Срок на годност**

3 години след датата на производство

### **6.4 Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C!

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

Желателно е разтворите да се прилагат веднага след приготвянето им. Разтворите на Ceftriaxon RV запазват стабилността си в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник (2-8°C).

### **6.5 Данни за опаковката**

Безцветен стъклен флакон по 1 g, по 1 флакон в картонена кутия



## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По лекарско предписание!

### *Начин на приготвяне*

*За интрамускулна инжекция* - 1g Ceftriaxon RV се разтварят в 3,6 ml 1%-ен разтвор на лидокаин (концентрация 250 mg/ml Ceftriaxone). Необходимо е да се изпита предварително чувствителността на пациента към лидокаин. Интрамускулната инжекция на разтворите с вода за инжекции е болезнена. Ако е необходимо могат да се прилагат и по-разредени разтвори. Апликацията се извършва дълбоко интраглютеално. Препоръчва се на едно място да се прилага не повече от 1g Ceftriaxon RV.

Приготвените с лидокаин разтвори на Ceftriaxon RV за интрамускулно приложение не се прилагат интравенозно!

*За директна интравенозна инжекция* - 1 g Ceftriaxon RV се разтварят в 9,6 ml и стерилна двойно дестилирана вода (концентрация 100 mg/ml Ceftriaxone). Времето за инжектиране е 2-5 минути.

За кратка интравенозна инфузия 1g Ceftriaxon RV се разтварят както за директна интравенозна инжекция и се разреждат до концентрации 100 mg/ml Ceftriaxone в 50 ml разтворител. Подходящи разтворители за интравенозна инфузия са вода за инжекции, 0,9 % разтвор на натриев хлорид, 5 % разтвор на глюкоза, 10 % разтвор на глюкоза, 5 % разтвор на левулоза.

Продължителността на инфузията е 15-30 минути.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Стинг АД, София 1592 бул Асен Йорданов 6

тел : 02/970 31

факс: 02/970 33 01

e-mail: office.sofia@stingpharma.com

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2008

