

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

DESEFT 0.5 g IV

DESEFT 1 g IV

ceftriaxone

прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- DESEFT 0.5 g прашок и вехикулум за раствор за инјектирање (IV)
- DESEFT 1 g прашок и вехикулум за раствор за инјектирање (IV)

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

DESEFT 0.5 g IV

Секоја вијала содржи цефтриаксон динатриум 3.5 H₂O еквивалентно на 0.5 g цефтриаксон.

DESEFT 1 g IV

Секоја вијала содржи цефтриаксон динатриум 3.5 H₂O еквивалентно на 1 g цефтриаксон.

Експципиенси: нема

За комплетната листа на експципиенси видете дел 6. 1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

DESEFT 0.5 g IV

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.
Бел до жолтеникав, скоро без мирис прашок.

DESEFT 1 g IV

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.
Бел до жолтеникав, скоро без мирис прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

DESEFT е индициран за третман на следните инфекции кај возрасни и деца, вклучувајќи навреме новородени (од раѓање):

- Бактериски менингитис
- Вонхоспитална пневмонија
- Интрахоспитална пневмонија
- Акутен отитис медиа
- Интра-абдоминални инфекции
- Комплицирани инфекции на уринарниот тракт (вклучувајќи пиелонефритис)
- Инфекции на коските или зглобовите
- Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива



- Гонореја
- Сифилис
- Бактериски ендокардитис

DESEFT може да се користи:

- за третман на акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест кај возрасни
- за третман на дисеминирана Лајмска борелиоза (рана (фаза II) и доцна (фаза III)) кај возрасни и деца, вклучувајќи новороденчиња од 15 дена од денот на раѓање
- за предоперативна профилакса на хируршки инфекции
- за третман на неутропенични пациенти со треска, за која се мисли дека се должи на бактериска инфекција
- во третманот на пациенти со бактериемија, која се јавува во асоцијација со или се претпоставува дека е поврзана со било која од инфекциите наведени погоре.

DESEFT треба да се администрира заедно со други антибактериски средства, секогаш кога бактериите предизвикувачи на инфекцијата не се во рамките на неговиот спектар на делување (видете дел 4.4).

Треба да се земат во предвид официјалните протоколи за соодветна употреба на антибактериските лекови.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Дозирањето и начинот на администрација треба да се одредат во зависност од сериозноста, осетливоста, местото и видот на инфекцијата, возраста и хепато-реналната функција на пациентот.

Дозите препорачани во табелите подолу се генерално препорачаните дози за овие индикации. Во особено тешки случаи, треба да се земат во предвид повисоките препорачани дози.

Возрасни и деца над 12-годишна возраст (≥ 50 kg)

Ceftriaxone дозирање*	Третман фреквенција**	Индикации
1-2 g	Еднаш дневно	Вонхоспитална пневмонија
		Акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест
		Интра-абдоминални инфекции
		Комплицирани инфекции на уринарниот тракт (вклучувајќи пиелонефритис)
2 g	Еднаш дневно	Интрахоспитална пневмонија
		Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива
		Инфекции на коските или зглобовите
2-4 g	Еднаш дневно	Третирање на неутропенични пациенти со треска, за која се мисли дека се должи на бактериска инфекција
		Бактериски ендокардитис
		Бактериски менингитис

*При документирана бактериемија, треба да се земат во предвид повисоките препорачани дози.

** Двапати на ден (12 часа) администрација треба да се земе во предвид кога се администрираат дози поголеми од 2 g дневно.

Индикации за возрасни и деца над 12-годишна возраст (≥ 50 kg), кои бараат специфични распореди за дозирање:

Акутен отитис медиа

Може да биде дадена единечна интрамускулна доза на цефтриаксон 1-2 g. Ограничен број на податоци укажуваат на тоа дека во случаи каде што пациентот е сериозно болен или претходната терапија не успеала, цефтриаксон може да биде ефикасен кога се дава како интрамускулна доза од 1-2 g дневно во тек на 3 дена.

Предоперативна профилакса на инфекции на хируршките места
2 g како единечна пред-оперативна доза.

Гонореја

500 mg како единечна интрамускулна доза.

Сифилис

Генерално препорачани дози се 500 mg - 1 g еднаш дневно, зголемени до 2 g еднаш дневно за невросифилис, во тек на 10-14 дена. Препораките за дозата за сифилис, вклучувајќи невросифилис, се врз основа на ограничен број на податоци. Национални или локални насоки треба да се земат во предвид.

Дисеминирана Лајмска борелиоза (почетна [Стадиум II] и доцна [Стадиум III])

2 g еднаш на ден во тек на 14-21 ден. Препорачаното траење на третманот се разликува и националните или локалните упатства треба да бидат земени во предвид.

Деца

Новороденчиња, доенчиња и деца од 15 дена до 12-годишна возраст (<50 kg)

За деца со телесна тежина од 50 kg или повеќе, треба да се дадат вообичаените дози за возрасни.

Ceftriaxone дозирање*	Третман фреквенција**	Индикации
50-80 mg/kg	Еднаш дневно	Интра-абдоминални инфекции
		Комплицирани инфекции на уринарниот тракт (вклучувајќи пиелонефритис)
		Вонхоспитална пневмонија
		Интрахоспитална пневмонија
50-100 mg/kg	Еднаш дневно	Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива
(макс 4 g)		Инфекции на коските или зглобовите
		Третирањето на неутропенични пациенти со треска, за која се мисли дека се должи на бактериска инфекција
80-100 mg/kg (макс 4 g)	Еднаш дневно	Бактериски менингитис
100 mg/kg (макс 4 g)	Еднаш дневно	Бактериски ендакардитис

* При документирана бактериемија, треба да се земат во предвид повисоките препорачани дози.

** Двапати на ден (на 12 часа) администрација треба да се земе во предвид кога се администрираат дози поголеми од 2 g дневно.

Индикации за новороденчиња, доенчиња и деца од 15 дена до 12-годишна возраст (<50 kg):

Акутен отитис медиа

За почетен третман на акутен отитис медиа, може да биде дадена единечна интрамускулна доза на цефтриаксон од 50 mg/kg.

Ограничен број на податоци укажуваат на тоа дека во случаи каде што детето е сериозно болно или почетната терапија не успеала, цефтриаксон може да биде ефикасен кога се дава како интрамускулна доза од 50 mg/kg дневно во тек на 3 дена.

Предоперативна профилакса на инфекции на хируршки места
50-80 mg/kg како единечна пре-оперативна доза.

Сифилис

Генерално препорачаните дози се 75-100 mg/kg (максимум 4 g) еднаш на ден, во тек на 10-14 дена. Препораките за дозата за сифилис, вклучувајќи невросифилис, се врз основа на ограничен број на податоци. Националните или локалните водичи треба да се земат во предвид.

Дисеминирана Лајмска борелиоза (почетна [Стадиум II] и доцна [Стадиум III])

50-80 mg/kg еднаш на ден во тек на 14-21 ден. Препорачаното траење на третманот се разликува и националните или локалните водичи треба да бидат земени во предвид.

Новородени 0-14 дена

Цефтриаксон е контраиндициран кај предвремено новородени до постменструална возраст од 41 недела (гестациска возраст + хронолошка возраст).

Ceftriaxone дозирање*	Третман фреквенција**	Индикации
20-50 mg/kg	Еднаш дневно	Интра-абдоминални инфекции
		Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива
		Комплицирани инфекции на уринарниот тракт (вклучувајќи пиелонефритис)
		Вонболничка пневмонија
		Интрахоспитална пневмонија
		Инфекции на коските или зглобовите
		Третирање на неутропенични пациенти со треска, за која се мисли дека се должи на бактериска инфекција
50 mg/kg		Бактериски менингитис
		Бактериски ендакардитис

* При документирана бактериемија, треба да се земат во предвид повисоките препорачани дози. Не треба да биде надмината максималната дневна доза од 50 mg/kg.

Индикации за новородени 0-14 дена кои бараат специфични распореди на дозирање:

Акутен отитис медиа

За почетен третман на акутен отитис медиа, може да биде дадена единечна интрамускулна доза на цефтриаксон 50 mg/kg.

Предоперативна профилакса на инфекции на хируршки места
20-50 mg/kg како единечна пре-оперативна доза.



Сифилис

Генерално препорачана доза е 50 mg/kg еднаш на ден во тек на 10-14 дена. Препораките за дозата за сифилис, вклучувајќи невросифилис, се врз основа на ограничен број на податоци. Национални или локални водичи треба да се земат во предвид.

Времетраење на терапијата

Времетраењето на терапијата варира во зависност од текот на болеста. Генерално како и со останатите антибиотици, администрацијата на цефтриаксон треба да се продолжи 48-72 часа откако пациентот ќе стане афебрилен или има доказ за бактериска ерадикација.

Постари лица

Дозите препорачани за возрасни не бараат измена кај постарите лица, под услов реналната и хепаталната функција да е задоволителна.

Пациенти со хепатално оштетување

Достапните податоци не укажуваат на потребата за прилагодување на дозата при благо или умерено оштетување на функцијата на црниот дроб, доколку бубрежната функција не е оштетена.

Нема податоци за пациенти со тешко хепатално оштетување (видете дел 5.2).

Пациенти со бубрежно оштетување

Кај пациенти со оштетена бубрежна функција, не постои потреба да се намали дозата на цефтриаксон доколку функцијата на црниот дроб не е оштетена. Само во случаи на претерминална ренална инсуфициенција (креатинин клиренс <10 ml/мин), дозата на цефтриаксон треба да не надминува 2 g на ден.

Кај пациенти подложени на дијализа нема потреба од дополнителни дополнувања на дозирањето по дијализа. Цефтриаксон не се отстранува со перитонеална или хемодијализа. Се препорачува адекватен клинички мониторинг во однос на безбедноста и ефикасноста.

Пациенти со тешко хепатално и ренално оштетување

Кај пациенти со тешка бубрежна и хепатална дисфункција, се препорачува адекватен клинички мониторинг за безбедноста и ефикасноста.

Начин на администрација

Интравенска администрација

Deseft може да се администрира со интравенска инфузија во траење од најмалку 30 минути (префериран начин) или со бавна интравенска инјекција повеќе од 5 минути. Интравенска интермитентна инјекција треба да се даде повеќе од 5 минути, по можност во поголеми вени. Интравенски дози од 50 mg/kg или повеќе кај доенчиња и деца до 12-годишна возраст треба да се даваат преку инфузија. Кај новороденчиња, интравенски дози треба да се даваат повеќе од 60 минути, за да се намали ризикот за појава на билирубинска енцефалопатија (видете дел 4.3 и 4.4). Интрамускулна администрација треба да се земе во предвид кога интравенска апликација не е можна или е помалку соодветена за пациентот. За дози кои се поголеми од 2 g треба да се користи интравенска администрација.

Цефтриаксон е контраиндициран кај новороденчиња (≤ 28 дена), доколку се бара (или се очекува да се бара) третман со интравенски раствори кои содржат калциум, вклучувајќи и континуирани инфузии кои содржат калциум, како парентерална исхрана, поради ризикот од преципитација на цефтриаксон-калциум (видете дел 4.3).



Раствори кои содржат калциум, (на пример, Рингеров раствор или Хартманов раствор), не треба да се користат за реконституција на цефтриаксон или понатамошна дилуција на реконституирана вијала за интравенска администрација, бидејќи може да се формира талог. Преципитација на цефтриаксон-калциум исто така, може да се случи кога цефтриаксон се меша со раствори кои содржат калциум во истата интравенска административна линија. Затоа, цефтриаксон и раствори кои содржат калциум не смеат да се мешаат или да се даваат истовремено (видете дел 4.3, 4.4 и 6.2).

За пред-оперативна профилакса на хируршки инфекции, цефтриаксон треба да се администрира 30-90 минути пред операцијата.

За инструкции за реконституција на лекот пред администрација, видете во делот 6.6.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон цефтриаксон, кон други цефалоспорини или било кој друг ексципиент на лекот, опишани во делот 6.1.

Претходна тешка хиперсензитивна реакција (на пр. анафилактичка реакција) кон било кој друг бета лактамски антибиотик (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

Цефтриаксон е контраиндициран кај:

- Предвременно родени новороденчиња до коригирана возраст од 41 недела (недели на гестација + недели на живот)*
- Новороденчиња родени во термин (до 28-от ден од животот):
 - со хипербилирубинемија, жолтица или кои се хипоалбуминемични или ацидотични, бидејќи ова се состојби во кои врзувањето на билирубин може да биде нарушено*
 - кои имаат потреба (или се очекува да имаат потреба) од интравенска администрација на калциум или инфузии кои содржат калциум, поради ризикот од преципитација на честички од цефтриаксон-калциум (видете го делот 4.4, 4.8 и 6.2).

* *In vitro* студиите потврдиле дека цефтриаксон може да го истисне билирубинот од неговите места на врзување за серумските албумини, при што кај овие пациенти постои можност да се развие билирубинемична енцефалопатија.

Контраиндикациите за лидокаин мора да бидат исклучени пред интрамускулна инјекција на цефтриаксон кога лидокаин раствор се користи како растворувач (видете дел 4.4). Погледнете ги информациите во Збирниот извештај за особините на лекот лидокаин, особено контраиндикации.

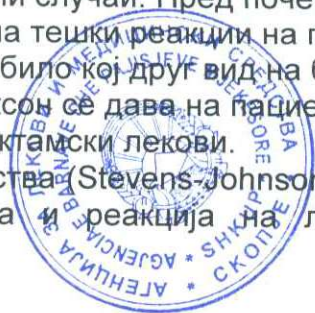
Раствори на цефтриаксон кои содржат лидокаин никогаш не треба да се администрираат интравенски.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Хиперсензитивни реакции

Како и со сите бета-лактамски антибактериски средства, се пријавени сериозни и понекогаш фатални реакции на хиперсензитивност (видете дел 4.8). Во случај на тешки реакции на хиперсензитивност, третманот со цефтриаксон треба да се прекине и веднаш мора да се започнат адекватни мерки за итни случаи. Пред почеток на третманот, треба да се утврди дали пациентот има историја на тешки реакции на пречувствителност за цефтриаксон, на други цефалоспорини или било кој друг вид на бета-лактамски лек. Треба да се биде внимателен ако цефтриаксон се дава на пациенти со историја на не-тешка хиперсензитивност кон други бета-лактамски лекови.

Регистрирани се тешки кожни несакани дејства (Stevens-Johnson-ов синдром или Lyell-ов синдром/токсична епидермална некролиза и реакција на лек со еозинофилија и



системски симптоми (DRESS)), кои може да бидат живото-загрозувачки или фатални. Меѓутоа, фреквенцијата на овие настани не е позната (видете дел 4.8).

Интеракции со производи кои содржат калциум

Регистрирани се случаи на фатални реакции со калциум-цефтриаксон преципитати во белите дробови и бубрезите кај предвреме родени новороденчиња и новороденчиња родени во термин на возраст помала од 1 месец. Барем едно од нив примало цефтриаксон и калциум во различно време и преку различни интравенозни линии. Во достапните научни податоци не постојат извештаи за потврдени интраваскуларни преципитати кај пациентите, освен кај новороденчињата лекувани со цефтриаксон и раствори кои содржат калциум или некои други производи кои содржат калциум. *In vitro* истражувањата покажале дека кај новороденчињата постои поголем ризик од појава на преципитати од цефтриаксон-калциум во споредба со други старосни групи.

Кај пациенти на било која возраст цефтриаксон не смее да се меша или да се дава истовремено со било кој интравенски раствор кој содржи калциум, дури и преку различни сетови за инфузија. Сепак, кај пациенти постари од 28 дена, цефтриаксон и растворот што содржат калциум може да се даваат едно по друго, ако се користат различни сетови за инфузија или ако сетовите се целосно исплакнати помеѓу инфузиите со физиолошки раствор, со цел да се избегне појавата на преципитати. Кај пациенти кои имаат потреба од постојана инфузија со TPN раствори кои содржат калциум, здравствените лица треба да размислат за употребата на алтернативни антибактериски лекувања кои не водат до сличен ризик од појава на преципитати. Ако употребата на цефтриаксон се смета за неопходна кај пациенти кои имаат потреба од постојана исхрана, растворот TPN и цефтриаксон треба да се даваат истовремено, но преку различни инфузиски сетови и на различни места. Алтернативно, инфузијата со TPN раствор треба да се прекине за време на периодот на инфузија со цефтриаксон, имајќи ја во предвид препораката за плакнење на сетот за инфузија, помеѓу аплицирање на растворот (видете дел 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2).

Деца

Безбедноста и ефикасноста на цефтриаксон кај новородени, доенчиња и деца се утврдени за дозите што се опишано во Дозирање и начин на примена (видете дел 4.2). Студиите покажуваат дека цефтриаксон, како и некои други цефалоспорини, може да го истисне билирубинот од серумскиот албумин.

Цефтриаксон е контраиндициран кај предвреме родени и доносени новороденчиња со ризик за развој на билирубинска енцефалопатија (видете дел 4.3).

Имунолошки посредувана хемолитичка анемија

Имунолошки посредувана хемолитичка анемија е забележана кај пациенти кои примале цефалоспоринска класа на антибактериски лекови, вклучувајќи го и цефтриаксон (видете дел 4.8). Пријавени се тешки случаи на хемолитичка анемија, вклучувајќи смртни исходи, за време на третманот со цефтриаксон и кај возрасни и кај деца.

Ако пациентот развива анемија, додека е на терапија со цефтриаксон, дијагнозата на цефалоспорин-асоцирана анемија треба да се земе во предвид и терапијата со цефтриаксон да се прекине, сè додека не се утврди етиологијата.

Долготраен третман

За време на продолжен третман треба да се прави комплетна крвна слика во редовни интервали.



Колитис / Прекумерен раст на резистентни микроорганизми

Колитис асоциран со антибактериски лекови и псевдомембранозен колит е регистриран со скоро сите антибактериски лекови, вклучувајќи го и цефтриаксон и може да се движи по својата тежина од благ до опасен по живот. Затоа, важно е да се има во предвид оваа дијагноза кај пациентите кои имаат дијареа за време или после администрацијата на цефтриаксон (видете дел 4.8). Прекинување на терапијата со цефтриаксон и администрацијата на специфичен третман за *Clostridium difficile* треба да се има во предвид. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката не треба да се даваат.

Суперинфекции со неосетливи микроорганизми може да се јават како и со други антибактериски средства.

Тешка ренална и хепатална инсуфициенција

При тешка ренална и хепатална инсуфициенција, се препорачува адекватен клинички мониторинг во однос на безбедноста и ефикасноста (видете дел 4.2).

Пречки во серолошките тестови

Може да се појави интерференција со Coombs-ов тест, бидејќи цефтриаксон може да доведе до лажно-позитивни резултати од тестот. Цефтриаксон, исто така, може да доведе до лажно-позитивни резултати за галактоземија тест (видете дел 4.8).

Неензимски методи за одредување на гликозата во урината може да дадат лажно-позитивни резултати. Определување на гликоза во урината во текот на терапијата со цефтриаксон треба да се направи ензимски (видете дел 4.8). Присуството на цефтриаксон може лажно да покаже пониски вредности на гликоза во крвта кај некои системи за следење на гликоза во крвта. Ве молиме погледнете го упатството за употреба за секој систем. Доколку е потребно, треба да се користат алтернативни методи за тестирање.

Натриум

Секоја вијала од овој лек содржи 41.47 mg (Deseft 0.5 g), односно 82.95 mg (Deseft 1 g) натриум во една вијала. Препорачаниот максимален дневен внес на натриум за возрасни изнесува 2 g според СЗО.

Антибактериски спектар

Цефтриаксон има ограничен спектар на антибактериска активност и не може да биде соодветен за употреба како единствен агенс за лекување на некои видови на инфекции, освен ако патогенот е веќе потврден (видете дел 4.2). При полимикробни инфекции, каде осомничени патогени вклучуваат организми отпорни на цефтриаксон, администрација на дополнителен антибиотик треба да се земе во предвид.

Употреба на лидокаин

Во случај кога лидокаин раствор се користи како растворувач, цефтриаксон растворот мора да се користи само за интрамускулна инјекција. Контраиндикации за лидокаин, предупредувања и други релевантни информации како што е наведено во Збирниот извештај за особините на производот на лидокаин мора да се земе во предвид пред употреба (видете дел 4.3). Лидокаин растворот никогаш не треба да се администрира интравенски.

Билијарна литијаза

Кога се регистрираат сенки на сонограми, треба да се има во предвид можноста за стварање на преципитати на калциум цефтриаксон. Сенки, кои погрешно се сметаат за жолчни каменчиња, се откриени на сонограми на жолчните патишта и се забележани почесто со дози на цефтриаксон од 1 g на ден и повисоки. Треба да се внимава особено



кај педијатриската популација. Таквите преципитати исчезнуваат по прекин на терапијата со цефтриаксон. Ретко, преципитатите на калциум цефтриаксон се поврзани со симптоми. Во симптоматични случаи, се препорачува конзервативен нехируршки третман и прекин на третманот со цефтриаксон треба да се земе во предвид од страна на лекарот врз основа на специфична процена на односот ризик/корист (видете дел 4.8).

Холестаза

Случаи на панкреатитис, веројатно поради билијарна опструкција, се пријавени кај пациенти третирани со цефтриаксон (видете дел 4.8). Повеќето пациенти имале ризик фактори за холестаза и билијарен талог, како на пр. претходна главна терапија, тешка болест и тотална парентерална нутриција. Активирањето или улогата како кофактор на цефтриаксон-поврзаните билијарни преципитати не може да се исклучи.

Бубрежна литијаза

Регистрирани се случаи на бубрежна литијаза, која е реверзибилна по прекилот на цефтриаксон (видете дел 4.8). Во симптоматски случаи, треба да се направи сонографија. Употребата кај пациенти со историја на бубрежна литијаза или хиперкалциурија треба да се земе во предвид од страна на лекарот врз основа на специфичната проценка на однос ризик/корист.

Jarisch-Herxheimer-ова реакција (JHR)

Кај некои пациенти кои имаат спирохетна инфекција, може да се појави Jarisch-Herxheimer-ова реакција кратко по почеток на терапијата со цефтриаксон. JHR е состојба која обично поминува сама по себе или може да биде менаџирана со симптоматски третман. Терапијата со антибиотикот не треба да се прекинува ако се појави ваква реакција.

Енцефалопатија

Пријавена е енцефалопатија по употреба на цефтриаксон (видете дел 4.8), особено кај постари пациенти со сериозно оштетување на бубрезите (видете дел 4.2) или нарушувања на централниот нервен систем. Доколку постои сомневање за енцефалопатија поврзана со цефтриаксон (на пр. намалено ниво на свест, променета ментална состојба, миоклонус, конвулзии), треба да се размисли за прекинување на употребата на цефтриаксон.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Раствори кои содржат калциум, како Рингер-ов или Хартман-ов раствор, не треба да се користат за да се реконституираат цефтриаксон ампулите или понатаму да се разређуваат реконституираните вијали за интравенска администрација, бидејќи може да се формира талог. Талочењето на цефтриаксон-калциум исто така, може да се случи кога цефтриаксон се меша со раствори кои содржат калциум во истата интравенска административна линија. Цефтриаксон не смее да се администрира истовремено со интравенски раствори кои содржат калциум, вклучувајќи континуирана инфузија која содржи калциум, како што е парентерална нутриција преку Y-линија. Сепак, кај пациенти, освен новороденчиња, цефтриаксон и раствори кои содржат калциум може да се администрираат секвенцијално еден од друг, ако инфузионите линии се целосно исплакнати помеѓу инфузиите со компатибилна течност. In vitro студиите со користење на возрасна и неонатална плазма од крв од папочна врвца покажале дека новороденчињата имаат зголемен ризик за преципитати на цефтриаксон-калциум (видете дел 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 и 6.2).

Истовремена употреба со орални антикоагуланти може да го зголеми анти-витамин К ефектот и ризикот од крварење. Препорачливо е International Normalised Ratio (INR) да се

следи често и дозирањето на анти-витамин К лекот адекватно да се прилагоди, за време и после третманот со цефтриаксон (видете дел 4.8).

Постојат контрадикторни докази во врска со потенцијалното зголемување на реналната токсичност на аминокликозидите кога се користат со цефалоспорици. Препорачаното следење на нивоата на аминокликозиди (и бубрежната функција) во клиничката пракса треба внимателно да се почитува во такви случаи.

Во In vitro студија биле забележани антагонистички ефекти со комбинацијата на хлорамфеникол и цефтриаксон. Клиничкото значење на овој наод е непознат.

Немало извештаи за интеракција помеѓу цефтриаксон и орални производи кои содржат калциум или интеракција помеѓу интравенски цефтриаксон и производи кои содржат калциум (интравенски или орално).

Во текот на терапијата со цефтриаксон Combs-овиот тест може да биде лажно позитивен.

Цефтриаксон може да доведе до лажно позитивен резултат на детерминирање на галактоза во крвта.

Не-ензимските методи за детерминирање на глукоза во урина може да дадат лажно позитивен резултат во текот на третманот. Од таа причина, детерминирањето на глукоза во урина треба да се спроведува со ензимски методи.

Не е регистрирано оштетување на бубрежната функција после истовремена администрација на цефтриаксон со потентни диуретици (на пр. фуросемид).

Истовремена администрација на пробенецид не ја намалува елиминацијата на цефтриаксон.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Цефтриаксонот ја преминува плацентата. Постојат ограничени податоци за употребата на цефтриаксон кај бремени жени. Проучувањата кај животни не покажале директни или индиректни штетни ефекти во однос на ембрионалниот/феталниот, перинаталниот и постнаталниот развој (видете дел 5.3). Deseft може да се примени кај бремени жени само ако е тоа неопходно потребно и после внимателна процена на односот ризик/корист од страна на докторот, посебно во текот на првиот триместар.

Доење

Цефтриаксонот се излучува во млекото на жени кои дојат во ниски концентрации, но во терапевтски дози на цефтриаксон не се очекуваат ефекти врз доенчињата. Може да дојде до појава на дијареа и фунгални инфекции на мукозните мембрани. Треба да се има во предвид и можноста од сензитизација. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/апстинира од терапијата со цефтриаксон, земајќи ги предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за жената.

Фертилитет

Репродуктивните студии не покажале докази за негативни ефекти врз машкиот или женскиот фертилитет.



4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

За време на третманот со цефтриаксон, несакани ефекти може да се случат (на пример, вртоглавица), што може да влијае на способноста за возење и ракување со машини (видете дел 4.8). Пациентите треба да бидат претпазливи при возење или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчесто пријавувани несакани реакции за цефтриаксон се еозинофилија, леукопенија, тромбоцитопенија, дијареа, исип, и зголемени хепатални ензими.

Податоците за утврдување на фреквенцијата на несаканите реакции од цефтриаксон се добиени од клинички испитувања.

Несаканите ефекти се класифицирани во зависност од нивната фреквенција на јавување на следниот начин:

многу чести ($> 1/10$),

чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$),

Со непозната фреквенција (не може да се проценат од достапните податоци)

Систем Орган Класа	Чести	Помалку чести	Ретки	Со непозната фреквенција ^a
Инфекции и инфестации		Генитална габична инфекција	Псевдо- мембранозен колитис ^b	Суперинфекција ^b
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Еозинофилија Леукопенија Тромбоцитопенија	Гранулоцитопе нија Анемија Коагулопатија		Хемолитичка анемија ^b Агранулоцитоза
Нарушувања на имунолошкиот систем				Анафилактички шок Анафилактична реакција Анафилктоидни реакции ^b Хиперсензитивност Jarisch-Herxheimer-ова реакција ^b
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка Вртоглавица	Енцефалопатија	Конвулзии
Нарушувања на увото и лабиринтот				Вртоглавица
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			Бронхоспазам	
Гастро- интестинални нарушувања	Дијареа ^b Течни столици	Гадење Повраќање		Панкреатитис ^b Стоматитис Глоситис
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемени хепатални ензими			Преципитати во жолчното кесе ^b Керниктерус



Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Исип	Пруритус	Уртикарија	Стивенс Џонсонов Синдром Токсична епидермална некролиза ^b Еритема мултиформе Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Бубрежни и уринарни нарушувања			Хематурија Гликозурија	Олигурија Бубрежни преципитати (реверзибилни)
Општи нарушувања и услови на местото на администрација		Флебит Болка на местото на инјектирање Пирексија	Едем Морници	
Истраги		Зголемување на серумскиот креатинин		Сoombs-ов тест лажно позитивен ^b Галактоземија тест лажно позитивен ^b Не ензимски методи за определување на гликоза лажно позитивни ^b

^a Врз основа на пост-маркетиншки извештаи. Бидејќи овие реакции се пријавени доброволно од популација со непозната големина, не е можно сигурно да се процени нивната фреквенција и затоа се категоризираат со непозната фреквенција.

^b Видете дел 4.4

Опис на селектирани несакани реакции

Инфекции и инфестации

Пријавите за дијареа по употребата на цефтриаксон може да бидат поврзани со *Clostridium difficile*. Треба да се спроведе соодветен третман со течности и електролити (видете дел 4.4).

Цефтриаксон-калциумова сол преципитати

Ретки, тешки, а во некои случаи фатални, несакани реакции се пријавени кај предвремено и навреме родените новороденчиња (на возраст <28 дена), кои биле третирани со интравенски цефтриаксон и калциум. Преципитатите на цефтриаксон-калциум сол биле забележани во белите дробови и бубрезите на обдукција. Висок ризик од преципитати кај новороденчиња е резултат на ниското ниво на волуменот на крвта и на подолг полуживот на цефтриаксон во споредба со возрасните (видете дел 4.3, 4.4 и 5.2).²

Случаи на бубрежни преципитати се пријавени пред сè кај децата постари од 3 години кои биле третирани со високи дневни дози (пр. $\geq 80 \text{ mg / kg / ден}$) или вкупни дози над 10 грама, а кои имале други фактори на ризик (на пример, ограничувања на течност или приврзани за кревет). Ризикот од формирање талог е зголемен кај имобилизирани или дехидрирани пациенти. Овој настан може да биде симптоматски или асимптоматски, може да доведе до бубрежна инсуфициенција и анурија и е реверзибилен по прекин на цефтриаксонот (видете дел 4.4).

Таложение на цефтриаксон калциумова сол во жолчното кесе е забележано, првенствено кај пациенти третирани со дози повисоки од препорачаната стандардна доза. Кај децата,

проспективните студии покажале променлива инциденца на преципитатите со интравенска примена - над 30% во некои студии. Инциденцата била пониска со бавна инфузија (20 - 30 минути). Овој ефект е обично асимптоматски, но преципитатите во ретки случаи се придружени со клинички симптоми, како што се болка, гадење и повраќање. Во овие случаи се препорачува симптоматски третман. Преципитатите обично се реверзибилни по прекин на цефтриаксонот (видете дел 4.4).

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

При предозирање, може да се јават симптоми на гадење, повраќање и дијареа. Прекумерните серумски концентрации на цефтриаксон не можат да се намалат со хемодијализа или перитонеална дијализа. Специфичен антидот не постои. Се препорачуваат симптоматски мерки.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба, Трета генерација цефалоспорини
ATC код: J01DD04

Механизам на дејство:

Цефтриаксон ја инхибира синтезата на бактерискиот клеточен сид после врзување за пеницилин врзувачките протеини (PBPs). Ова резултира со прекин на биосинтезата на клеточниот сид (пептидогликан), што доведува до бактериска лиза на клетките и смрт.

Резистентност

Бактериска резистентност кон цефтриаксон може да се должи на еден или повеќе од следните механизми:

- хидролиза со бета-лактамази, вклучувајќи проширен спектар на бета-лактамази (ESBLs), карбапенемази и Amp C ензими кои можат да бидат предизвикани или стабилно дерепресирани кај одредени аеробни Грам-негативни бактериски специеси.
- намален афинитет на пеницилин-врзувачки протеини за цефтриаксон.
- непермеабилност на надворешната мембрана во Грам-негативни организми.
- бактериски ефлукс пумпи.

Пресечни точки на тестирање за осетливост

Пресечните точки на минимални инхибиторни концентрации (MIC) утврдени од страна на Европскиот комитет за тестирање на антимикробната осетливост (EUCAST) се :

Патоген	Дилуционен тест (MIC, mg/L)	
	Осетливост	Резистентност
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a	a
<i>Streptococcus</i> spp. (Groups A, B, C and G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 ^c	> 2
Viridans group <i>Streptococci</i>	≤ 0.5	> 0.5



<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.12^c$	> 0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	> 0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0.12^c$	> 0.12
Non-species related	$\leq 1^d$	> 2

a. Осетливост заклучена од осетливоста на cefoxitin

b. осетливост заклучена од осетливост на пеницилин

c. Изолати со цефтриаксон MIC над пресечните точки на осетливост се ретки и, ако се најдат, треба повторно да се тестираат и, ако се потврдат, треба да бидат испратени во референтна лабораторија.

d. Пресечните точки важат за дневна интравенска доза од 1g x 1 и висока доза од најмалку 2 g x 1.

Клиничката ефикасност против специфични патогени

Преваленцијата на резистентноста може географски да варира и со тек на време пожелно е да се добијат локални информации за резистентноста на одредени соеви, особено кога се третираат сериозни инфекции. Ако е неопходно треба да се побара совет од експерт, кога локалната преваленција на отпорноста е таква што користа од лекот кај некои типови на инфекции е сомнителна.

Најчесто осетливи микроорганизми	
<u>Грам позитивни аероби</u>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	(methicillin-susceptible)£
<i>Staphylococci coagulase-negative</i> (methicillin-susceptible)£	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Група В)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Viridans Група <i>Streptococci</i>	
<u>Грам-негативни аероби</u>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Providencia</i> spp.	
<i>Treponema pallidum</i>	
Микроорганизми за кои стекнатата резистентност може да биде проблем	
<u>Грам позитивни аероби</u>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +	
<i>Staphylococcus hominis</i> +	
<u>Грам негативни аероби</u>	
<i>Citrobacter freundii</i>	



Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Анаероби

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Отпорни

Грам позитивни аероби

Enterococcus spp
Listeria monocytogenes

Грам негативни аероби

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Анаероби

Clostridium difficile

Останати

Chlamydia spp
Chlamidophyla spp.
Mycoplasma
Legionella spp
Ureaplasma urealyticum

£ Сите метицилин отпорни стафилококи се отпорни на цефтриаксон.

+ Стапки на резистентност > 50% во најмалку еден регион

% ESBL продуцирачките видови се секогаш отпорни

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

По интрамускулна инјекција, максималните плазматски концентрации на цефтриаксон изнесуваат околу половина од оние регистрирани по интравенска администрација на еквивалентна доза. Максималната концентрација во плазмата по една интрамускулна доза од 1 g е околу 81 mg / l и е постигната за 2-3 часа по администрација.

Површината под крива на концентрациите од лекот по интрамускулна администрација е еднаква на онаа по интравенска администрација на еквивалентна доза.

По интравенска болус администрација на цефтриаксон 500 mg и 1 g, максималните концентрации на цефтриаксон во плазмата изнесуваат околу 120, односно 200 mg / l. По



интравенска инфузија на цефтриаксон 500 mg, 1 g и 2 g, нивото на плазматски цефтриаксон е околу 80, 150, односно 250 mg / l.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на цефтриаксон е 7-12 L. Концентрации над минималните инхибиторни концентрации на повеќето релевантни патогени се регистрирани во ткивата вклучувајќи ги белите дробови, срцето, билијарниот тракт / црниот дроб, тонзилите, средното уво и носната слузница, коските и во цереброспиналната, плевралната, простатичната и синовијалната течност. 8 - 15% зголемување на максималните плазматски концентрација (C_{max}) е регистрирано по повторена администрација; состојба на динамична рамнотежа се постигнува во повеќето случаи во рамките на 48-72 часа во зависност од начинот на употреба.

Пенетрација во одредени ткива

Цефтриаксон продира во менингите. Пенетрација е најголем кога менингите се воспалени. Максимални концентрации на цефтриаксон во цереброспиналната течност кај пациенти со бактериски менингитис се регистрирани до 25% од плазматското ниво во споредба со 2% од плазматските концентрации кај пациенти со невоспалени менинги. Максималните концентрации на цефтриаксон во цереброспиналната течност се постигнуваат околу 4-6 часа по интравенска инјекција. Цефтриаксон ја преминува плацентарната бариера и се излачува во мајчиното млеко во мали концентрации (видете дел 4.6).

Врзување за протеини

Цефтриаксон реверзибилно се врзува за албумините. Врзувањето за плазматските протеини е околу 95% при плазматски концентрации под 100 mg/l. Врзувањето е со можност за сатурација и врзаниот дел се намалува со зголемувањето на концентрацијата (до 85% при плазма концентрација од 300 mg/l).

Биотрансформација

Цефтриаксон не се метаболизира системски; но се претвора во неактивни метаболити од страна на цревната флора.

Елиминација

Плазматскиот клиренс на вкупниот цефтриаксон (врзан и неврзан) е 10-22 ml/min. Реналниот клиренс е 5-12 ml/min. 50 - 60% од цефтриаксон се излачува непроменет во урината, првенствено преку гломеруларна филтрација, додека 40 - 50% се излачува непроменет во жолчката. Полуживот на елиминација на вкупниот цефтриаксон кај возрасни е околу 8 часа.

Пациенти со оштетена бубрежна или хепатална функција

Кај пациенти со ренална или хепатална дисфункција, фармакокинетиката на цефтриаксон се само минимално променети со полуживот незначително зголемен (помалку од два пати), дури и кај пациенти со сериозно нарушена бубрежна функција.

Релативно помал пораст на полуживотот при бубрежно оштетување е објаснето од страна на компензаторно зголемување на не-ренталниот клиренс, како резултат на намалување на врзувањето за протеини и соодветно зголемување на не-рентален клиренс на вкупниот цефтриаксон.

Кај пациенти со хепатално оштетување, полуживотот на елиминација на цефтриаксон не се зголемува, што се должи на компензаторно зголемување на реналниот клиренс. Ова, исто така, се должи на зголемување на слободниот плазматски дел на цефтриаксон што

допринесува за забележано парадоксално зголемување на вкупниот клиренс на лекот, со зголемување на волуменот на дистрибуција паралелно со тој на вкупниот клиренс.

Постари пациенти

Плазматскиот полуживот на елиминација на цефтриаксон е 2-3 пати зголемен во споредба со возрасните лица.

Педијатриска популација

Полуживотот на цефтриаксон е пролонгиран кај новородени. Од раѓање до 14-от ден на возраста, нивото на слободен цефтриаксон може да биде зголемено со фактори како што се намалена гломеруларна филтрација и променето врзување за протеините. За време на детството, полуживотот е понизок отколку кај новородени или возрасни. Плазматскиот клиренс и волуменот на дистрибуцијата на вкупниот цефтриаксон се поголеми кај новородени, доенчиња и деца отколку кај возрасни.

Линеарност / не-линеарност

Фармакокинетиката на цефтриаксон е не-линеарна и сите основни фармакокинетски параметри, со исклучок на полуживотот на елиминација, се зависни од дозата, ако се базираат на вкупната концентрација на лекот, зголемувајќи се помалку од пропорционално со дозата. Не-линеарноста е поради заситеноста на врзувачките плазма протеини и затоа е забележан за вкупниот плазматски цефтриаксон, но не за слободниот (неврзан) цефтриаксон.

Фармакокинетски / фармакодинамски однос

Како и со другите бета-лактами, фармакокинетскиот-фармакодинамски индекс кој демонстрира најдобра корелација со ин виво ефикасноста е процентот на интервалот на дозирање за кој неврзаната концентрација останува над минималната инхибиторна концентрација (MIC) на цефтриаксон за индивидуални целни видови (т.е. % T > MIC).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Постојат докази од анимални студии дека високи дози на цефтриаксон калциумова сол довеле до формирање на конкременти и преципитати во жолчното кесе на кучиња и мајмуни, што се покажало дека е реверзибилно. Испитувањата на животните не дале докази за репродуктивна токсичност и генотоксичност. Студиите за канцерогеност на цефтриаксон не биле спроведени.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

DESEFT 0.5 g IV и 1 g IV не содржат било какви експципиенси.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Врз основа на извештаите од литературата, цефтриаксонот не е компатибилен со амсакрин, ванкомицин, флуконазол и аминокгликозиди.

Растворите кои содржат цефтриаксон не смеат да се мешаат или да се додаваат на други лекови/раствори. Особено растворувачи кои содржат калциум (на пр. Рингер раствор, Хартманов раствор) не смеат да се користат за реконституција на вијалите на цефтриаксон или за понатамошно растворување на веќе реконституирана вијала за IV употреба, бидејќи може да дојде до појава на преципитати. Цефтриаксон не смее да се меша или да се дава истовремено со раствори кои содржат калциум (видете го делот 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).



6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци од датумот на производство.

За рок на употреба на разредениот раствор види во делот 6.6

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да не се изложува на температура повисока од 25°C.

Треба да се искористи веднаш после припремањето.

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!!

6.5 ПАКУВАЊЕ

DESEFT 0.5 g IV

8 ml безбојна стаклена (Тип III) вијала со B2-42 со гумен затворац и алуминиумски безбедносен прстен и безбојна стаклена (Тип I) ампула со прстен која содржи 5 ml вода за инјекции.

Секоја картонска кутија содржи 1 вијала и 1 ампула со растворувач.

DESEFT 1 g IV

15 ml безбојна стаклена (Тип III) вијала со B2-42 со гумен затворац и алуминиумски безбедносен прстен и безбојна стаклена (Тип I) ампула со прстен која содржи 10 ml вода за инјекции.

Секоја картонска кутија содржи 1 вијала и 1 ампула со растворувач.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Концентрации за интравенска инјекција: 100 mg/ml,

Концентрации за интравенска инфузија: 50 mg/ml

(Ве молиме погледнете го делот 4.2 за дополнителни информации).

Подготовка на раствори за инјектирање и инфузија

Се препорачува употреба на свежо подготвени раствори. За условите на складирање на реконституираниот лек, видете дел 6.3.

Deseft не треба да се меша во ист шприц со друг лек освен 1% раствор на лидокаин хидрохлорид (само за интрамускулна инјекција).

Линијата за инфузија треба да се исплакне по секоја администрација.

За интравенска инјекција, 1 g Deseft се раствора во 10 ml вода за инјекции, а 0.5 g во 5 ml вода за инјекции, приложени во пакувањето. Инјекцијата треба да се администрира во времетраење над 5 минути, директно во вената или преку систем за интравенска инфузија.

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

06.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2022

