

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

NEVAKSON 0.5 g IV
NEVAKSON 1 g IV

ceftriaxone

прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

NEVAKSON 0.5 g IV, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање
NEVAKSON 1 g IV, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

NEVAKSON 0.5 g прашок и вехикулум за раствор за инјектирање
Секоја вијала содржи цефтриаксон натриум еквивалентно на 0.5 g цефтриаксон.

NEVAKSON 1 g прашок и вехикулум за раствор за инјектирање
Секоја вијала содржи цефтриаксон натриум еквивалентно на 1 g цефтриаксон.

Ампулата со вехикулум содржи 5ml или 10ml вода за инјекции.

Ексципиенси: лекот не содржи ексципиенси.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање
Бел до жолтеникав кристален прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

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

- Бактериски менингитис
- Вон-хоспитална 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

NEVAKSON може да се користи:




1

- 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 преоперативна 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
- Цефтриаксон 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 водичи 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, како и возраста и хепаталната 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 ($\geq 50\text{kg}$)

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	Третирањето 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 2g дневно.

Индикации за возрасни и деца над 12-годишна возраст ($\geq 50\text{kg}$), кои бараат специфичен распоред за дозирање:

Акутен отитис медиа



Може да биде дадена единечна интрамускулна доза на цефтриаксон 1-2g. 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 1-2g дневно во тек на 3 дена.

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

Гонореја
500mg како единечна интрамускулна доза.

Сифилис
Генерално препорачани дози се 500mg-1g еднаш дневно до 2g 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. Треба да се земат во предвид национални или локални насоки.

Дисеминирана Лајмска борелиоза (почетна [Стадиум II] и доцна [Стадиум III])
2g еднаш на ден во тек на 14-21 дена. 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 (макс 4 g)	Еднаш дневно	Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива Инфекции на коските или зглобовите Третирање 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 ендокардитис
100 mg/kg (макс 4 g)	Еднаш дневно	Бактериски менингитис

* 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 2g дневно.

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

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.

Преоперативна 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. Треба да се земат во предвид националните или локалните водичи.

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 ендокардитис

* 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 специфичен распоред на дозирање:

Акутен отитис медиа

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

Преоперативна 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 текот на 10-14 дена. Препораките за дозата за сифилис, вклучувајќи невросифилис, се врз основа на ограничен број на податоци. Треба да се земат во предвид национални или локални водичи.



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.

Посебни популации

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 2g 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

NEVAKSON може да се даде како интравенска инфузија во времетраење од најмалку 30 минути (препорачан начин) или со бавна интравенска инјекција во времетраење од 5 минути. За интравенска интермитентна инјекција препорачливо е да се користат поголеми вени.

Интравенски дози од 50mg/kg или повеќе кај новороденчиња и деца до 12 години треба да се дадат со инфузија. Кај новороденчињата интравенските дози треба да се дадат во тек на 60 минути за да се намали потенцијалниот ризик од билирубинска енцефалопатија (видете дел 4.3 и 4.4). Интрамускулна администрација треба да се земе во предвид кога интравенска администрација не е можна или помалку соодветна за пациентот. За дози поголеми од 2g треба да се користи интравенска администрација.

Цефтриаксон е контраиндициран кај новороденчиња (≤ 28 дена) ако за нив е потребен (или се очекува да биде потребен) третман со интравенски раствори кои содржат калциум, вклучително и инфузии што содржат калциум, како што е парентерална

исхрана, затоа што постои ризик од создавање преципитати од цефтриаксон-калциум (видете дел 4.3).

Дилуенти кои содржат калциум, (пр. Рингеров или Хартманов раствор) не треба да се користат за реконституирање на цефтриаксон или дополнително дилуирање за интравенска администрација, бидејќи може да се формира преципитат.

Цефтриаксон-калциум преципитати може да се појават и кога цефтриаксон се меша со раствори што содржат калциум во иста линија за интравенска администрација. Затоа, цефтриаксон и раствори што содржат калциум не смеат да се мешаат или даваат истовремено (видете дел 4.3, 4.4 и 6.2).

За преоперативна профилакса на инфекции на хируршкото место, цефтриаксон треба да се администрира 30-90 минути пред операцијата.

За упатство за реконституција на лекот пред употреба, видете го делот 6.6.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност кон цефтриаксон, кон други цефалоспорини или било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

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

Цефтриаксон е контраиндициран кај:

- Предвремено родени новороденчиња до постменструална возраст од 41 недела (гестациска возраст + хронолошка возраст)*
- 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 цефтриаксон-калциум соли (видете дел 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

Реакции на хиперсензитивност

Како и со сите бета-лактамски антибиотици, пријавени се сериозни, понекогаш и фатални реакции на хиперсензитивност (видете дел 4.8). Во случај на тешки реакции на хиперсензитивност третманот со цефтриаксон треба веднаш да се прекине и 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 на 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 реакции при употреба на цефтриаксон (Stevens-Johnson синдром или Lyell-ов синдром/токсична епидермална некролиза и реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)), кон 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 други пациенти, освен кај новороденчињата, лекувани со цефтриаксон и раствори кои содржат калциум или некои други производи кои содржат калциум. *In vitro* истражувањата покажуваат 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 растворите 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, растворите 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 растворите (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 цефалоспорици, може да го истисне билирубинот од серумскиот албумин.

Цефтриаксон е контраиндициран кај предвремени 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 примаат 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 се додека не се утврди етиологијата.

Долготраен третман

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

Колитис / Пораст на резистентни микроорганизми

Колитис асоциран со антибактериски лекови и псевдо-мембранозен колитис 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. Медицински производи 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).

И неензимските методи за одредување на гликоза 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 да даде лажно пониски резултати за нивоата на гликоза во крвта при одредени мониторинг системи. Затоа, треба да се обрне внимание на упатството за секој систем посебни и ако е потребно, да се примени алтернативен метод.

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. Конtrainдикациите за лидокаин, предупредувањата и други релевантни информации како што е наведено во Збирниот извештај за особините на производот на лидокаин мора да се земат во предвид пред употреба (видете дел 4.3). Растворот со лидокаин никогаш не треба да се администрира интравенски.



Билијарна литијаза

Кога се регистрираат сенки на сонограми, треба да се има во предвид можноста за создавање на преципитати на калциум-цефтриаксон. Сенки, кои погрешно се сметаат за жолчни камеменчиња, се откриени на сонограми на жолчните патишта и се забележани почесто со дози на цефтриаксон од 1g 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 шпо 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.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Дилуенти кои содржат калциум, (пр. Рингеров или Хартманов раствор) не треба да се користат за реконституирање на цефтриаксон или дополнително дилуирање за интравенска администрација, бидејќи може да се формира преципитат. Цефтриаксон-калциум преципитати може да се појават и кога цефтриаксон се меша со раствори што содржат калциум во иста линија за интравенска администрација. Затоа, цефтриаксон и раствори што содржат калциум не смеат да се мешаат или даваат истовремено. 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 K 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 цефалоспорини. 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 перорални производи кои содржат калциум или интеракција помеѓу интравенски и перорални 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 галактоземија.

Не-ензимските методи за детерминирање на глукоза во урина може да дадат лажно позитивен резултат во текот на третманот. Од таа причина, детерминирањето на урина 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. Не постојат соодветни 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). NEVAKSON 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 ниски концентрации во млекото на жени кои дојат, 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, кои може да налагаат прекинување на доењето. 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 НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

За време на третманот со цефтриаксон, може да се појават несакани ефекти (на пример, вртоглавица), што може да влијае на способноста за возење и ракување со машини (видете дел 4.8). Пациентите треба да бидат внимателни 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 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$),

многу ретки ($< 1/10,000$),

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

Систем Класа	Орган	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		Гранулоцитопенија Анемија Коагулопатија		Хемолитичка анемија ^b Агранулоцитоза
Нарушувања на имунолошкиот систем					Анафилактички шок Анафилактична реакција Анафлактоидни реакции ^b Хиперсензитивност Jarisch-Herxheimer- ова реакција ^b
Нарушувања на нервниот систем			Главоболка Вртоглавица		Конвулзии
Нарушувања на увото и лабиринтот					Вртоглавица
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања				Бронхоспазам	
Гастроинтестинални	Дијареа ^b Течни		Гадење Повраќање		Панкреатитис ^b Стоматитис

нарушувања	столици			Глоситис
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемени хепатални ензими			Преципитати во жолчното кесе Керниктерус
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Исип	Пруритус	Уртикарија	Stevens-Johnson Синдром Токсична епидермална некролиза Еритема мултиформе Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Бубрежни и уринарни нарушувања			Хематурија Гликозурија	Олигурија Бубрежни преципитати (реверзибилно)
Општи нарушувања и услови на местото на администрација		Флебит Болка на местото на инјектирање Пирексија	Едем Морници	
Истраги		Зголемување на серумскиот креатинин		Coombs-ов тест лажно позитивен Галактоземија тест лажно позитивен Не ензимски методи за определување на гликоза лажно позитивни

^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 предвремените 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).

Случаи на бубрежни преципитати во уринарниот тракт се пријавени, пред се кај децата кои биле третирани со високи дневни дози (пр. $\geq 80 \text{ mg/kg/ден}$) или вкупни дози над 10g , а кои имале други фактори на ризик (на пример, дехидратација, приврзани за кревет). Овој настан може да биде симптоматски или асимптоматски, може да доведе до уретрална опструкција и постренална акутна бубрежна инсуфициенција, но обично 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 ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба, Трета генерација цефалоспорино,

АТС 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 во одредени аеробни Грам-негативни бактериски специеси.
- намален афинитет на пеницилин-врзувачки протеини за цефтриаксон.
- непромеабилност 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>	$\leq 0.5^c$	> 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 2g 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

Грам позитивни аероби

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)£

Staphylococci coagulase-negative (methicillin-susceptible)£

Streptococcus pyogenes (Група А)

Streptococcus agalactiae (Група В)

Streptococcus pneumoniae

Viridans Група *Streptococci*

Грам-негативни аероби

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Treponema pallidum



Микроорганизми за кои стекнатата резистентност може да биде проблем

Грам позитивни аероби

Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+

Грам негативни аероби

Citrobacter freundii
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 spp.
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 500mg и 1g, максималните концентрации на цефтриаксон во плазмата изнесуваат околу 120, односно 200mg/l. По интравенска инфузија на цефтриаксон 500mg, 1g и 2g, нивото на плазматски цефтриаксон е околу 80, 150, односно 250mg/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 концентрации (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 мал пораст на полуживотот при бубрежно оштетување е објаснето од страна на компензаторно зголемување на не-реналниот клиренс, како резултат на намалување на врзувањето за протеини и соодветно зголемување на не-ренален 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 возрастните лица.

Педијатриска популација

Полуживотот на цефтриаксон е пролонгиран кај новородени. Од раѓање до 14-от дена 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.

Фармакокинетика во специјални клинички ситуации

Во првата недела од животот 80% од дозата се екскретира преку урината; после првиот месец нивоата се слични на оние кај возрасните. Кај новородени помали од 8 дена просечниот полу живот на елиминација е обично два до три пати подолг од оној на помлади 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 доведеле 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

NEVAKSON не содржи било какви ексципиенси.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

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

Растворите кои содржат цефтриаксон не смеат да се мешаат или да се додаваат на други лекови/раствори, освен наведените во дел 6.6. Особено растворувачи кои содржат калциум (пр. Рингеров раствор, Хартманов раствор) не смеат да се користат за реконституција на вијалите на цефтриаксон или за понатамошно дилуирање на веќе реконституирана вијала за интравенска 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).

Ако е потребен третман и со друг антибиотик освен NEVAKSON, не треба антибиотиките да се мешаат во ист шприц или раствор за инфузија.

Овој лек не смее да се меша со други лекови, освен наведените во дел 6.6.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство.

Пред употреба проверете го рокот на употреба. Да не се користи после изминувањето на рокот на употреба означен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

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

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

NEVAKSON 0.5 g, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање
1 вијала x 0.5g + 1 ампула x 5 ml вехикулум / кутија

NEVAKSON 1 g прашок и вехикулум за раствор за инјектирање
1 вијала x 1g + 1 ампула x 10 ml вехикулум / кутија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

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

Во принцип, растворите треба да се употребат веднаш после подготовката. Бојата на растворите може да биде во ранг од светло жолта до боја на мед, во зависност од концентрацијата и условите на чување. Промената на бојата на растворот не влијае на ефикасноста и подносливоста на лекот.

Подготовка на растворот



За интравенска инјекција: NEVAKSON 0.5g треба да се раствори во 5ml, а NEVAKSON 1g во 10ml вода за инјекции. Интравенската администрација треба да се спроведе во тек на 5 минути.

Интравенска инфузија: инфузијата треба да се даде во тек на најмалку 30 минути. За интравенска инфузија, 2g NEVAKSON се раствараат во 40 ml во еден од следните раствори кои не содржат калциум: 0.9% натриум хлорид, 0.45% натриум хлорид + 2.5% декстроza, 5% декстроza, 10% декстроza, декстран 6% во 5% декстроza, хидроксиетил скроб 6-10%, вода за инјекции.

NEVAKSON растворот не треба да се меша со други раствори кои содржат антимикробни лекови или други раствори кои не се наведени погоре, поради потенцијалната инкомпатибилност.

Да не се користат растворувачи кои содржат калциум, како што се Рингеров раствор или Хартманов раствор за реконституција на NEVAKSON вијалите или за понатамошна вијалите на вијалите за интравенска администрација, поради можноста од појава на преципитација. До преципитација на цефтриаксон-калциум исто така може да дојде кога NEVAKSON се меша со раствори кои содржат калциум во иста линија за интравенска администрација.

NEVAKSON не смее истовремено да се администрира со интравенски раствори кои содржат калциум, вклучувајќи континуирани инфузии кои содржат калциум, како што е парентералната нутриција преку Y-линија.

Меѓутоа кај пациентите кои не се новороденчиња, NEVAKSON и раствори кои содржат калциум може да се администрираат последователно, доколку инфузионите линии се исперат помеѓу инфузиите.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

NEVAKSON 0.5 g IV: 11-330/15 од 26.05.2015

NEVAKSON 1 g IV: 11-329/15 од 26.05.2015

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

2005

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2020

