

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

TERCEF

Прашок за раствор за инјектирање 1 g и 2 g

1. **АКТИВНА СУПСТАНЦА**
Ceftriaxone

2. **ОДДЕЛ ОДГОВОРЕН ЗА CCSI**
PHARMACOVIGILANCE DRUG SAFETY
Actavis Group
Pharmacovigilance@actavis.dk

3. **ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**
Прашок за раствор за инјектирање

4. **КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТ**

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

TERCEF 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

TERCEF 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
- во третирањето 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 ко-администрира со други антибактериски средства, секогаш кога предизвикувачките бактерии не се во рамките на неговиот спектар на делување (види дел 4.4).

Треба да се земат во предвид официјалните локални протоколи (на пр. националните препораки) 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, на микроорганизми кои се предизвикувачи 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	Третирањето на неутропенични пациенти со треска, за која се мисли дека се должи на бактериска инфекција Бактериски ендокардитис Бактериски менингитис

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

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

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



распореди за дозирање:

Акутен отитис медиа

Единечна интрамускулна доза на цефтриаксон 1-2 g може да биде дадена. 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 за 3 дена.

Предоперативна профилакса на инфекции на хируршки 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 до 2 g еднаш дневно за невросифилис за 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.

Дисемигирана Лајмска борелноза (почетна [Стадиум II] и доцна [Стадиум III])
2 g 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, вообичаените дози за возрасни треба да се дадат.

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 тквива
		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 ендокардитис
100 mg/kg (макс 4 g)	Еднаш дневно	Бактериски менингитис

* Во документирана бактеријемия, треба да се земат во предвид повисоките препорачани дози.

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

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

Акутен отитис медиа

За почетен третман на акутен отитис медиа, може да биде дадена единечна интрамускулна доза на цефтриаксон 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 профилактика на инфекции на хируршки места
50-80 mg / kg како единечна пре-оперативна доза.

Сифилис

Генерално препорачани 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. Национални или локални насоки 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 дена. Препорачаното траење на третманот се разликува и националните или локалните упатства 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)
		Вонхоспитална пневмонија
		Интрахоспитална пневмонија
		Инфекции на коските или зглобовите
		Третирањето на неутропенични пациенти со треска, за која се мисли дека се должи на бактериска инфекција
50 mg/kg		Бактериски менингитис
		Бактериски ендокардитис

* Во 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 за дозирање:

Акутен отитис медиа

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

Предоперативна профилaksa 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. Национални или локални насоки 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 е постигнат доказ за бактериско искоренување.

Посебни популации

Постари луѓе

Дозите препорачани за возрасни не бараат измена кај постарите луѓе 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 (види 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) треба дозата на цефтриаксон 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 добар клинички мониторинг за безбедноста и ефикасноста.

Пациенти со тешко хепатално и ренално оштетување

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

Метод на администрација

Цефтриаксон може да се дава со интравенозна инфузија во текот на најмалку 30 минути (преферирачки начин) или со бавна интравенска инјекција повеќе од 5 минути, или со длабока интрамускулна инјекција. Интравенски 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 дадат со инфузија. Кај новородени, интравенските дози треба да се дадат во текот на 60 минути за да се намали потенцијалниот ризик од билирубинска енцефалопатија (види дел 4.3 и 4.4). Интрамускулните инјекции треба да се инјектираат во рамките на најголемиот дел од релативно голем мускул и не повеќе од 1 g треба да се инјектира на едно место. Треба да се земе во предвид интрамускулна администрација кога интравенскиот начин не е можен или помалку соодветен за пациентот. За дози поголеми од 2 g треба да се користи интравенозна



администрација.

Ако лидокаин се користи како растворувач, резултирачкиот раствор никогаш не треба да се администрира интравенски (види дел 4.3). Информациите во резимето за особините на лидокаин треба да се земат во предвид.

Цефтриаксон е контраиндициран кај новороденчиња (≤ 28 дена), ако тие бараат (или се очекува да бараат) третман со интравенски раствори кои содржат калциум, вклучувајќи ги и континуираните инфузии кои содржат калциум, како што се парентерална исхрана, заради ризикот од таложување на цефтриаксон-калциум (види точка 4.3).

Раствори кои содржат калциум, (на пр. Рингеров раствор или Хартманов раствор), не треба да се користат за да се реконституираат цефтриаксон ампулите или понатаму да разредуваат реконституираните виали за интравенска администрација бидејќи талог може да се формира. Таложување на цефтриаксон-калциум, исто така, може да се случи кога цефтриаксон се меша со раствори кои содржат калциум во истата интравенска линија на администрација. Затоа, цефтриаксон и растворот кои содржат калциум не смеа да се мешаат или администрираат истовремено (види дел 4.3, 4.4 и 6.2).

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

Треба да се забележи дека може да постојат национални разлики во дозирањето опишано погоре.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон *ceftriaxone*, кон други цефалоспорини или било која друга помошна составна компонента на лекот.

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

Цефтриаксон е контраиндициран кај:

- Предвремено 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 оштетено*
 - 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 (види дел 4.4). Погледнете информациони во резимето на особините на лидокаин, особено контраиндикации.

Цефтриаксон раствори 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 (види дел 4.8). Во случај на тешки реакции на хиперсензитивност, третманот со цефтриаксон треба да се прекине веднаш 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 за цефтриаксон, на други цефалоспорици или било кој друг вид на бета-лактамски агенс. Треба да се биде внимателен ако цефтриаксон се дава на пациенти со историја на тешка хиперсензитивност кон други бета-лактамски агенси.

Тешки кожни несакани дејства (Stevens-Johnson синдром или Lyell-ов синдром / токсична епидермална некролиза) се пријавени; Сепак, фреквенцијата на овие настани не е позната (види точка 4.8).

Интеракции со производи кои содржат калциум

Регистрирани се случаи на фатални реакции со калциум-цефтриаксон преципитати во белите дробови и бубрезите кај 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 покажаа 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 воспоставени за дозите што се опишано во Дозирање и начин на примена (види точка 4.2). Студиите покажуваат дека цефтриаксон, како и некои други цефалоспорини, може да го замени билирубинот од серумскиот албумин.

Цефтриаксон е контраиндициран кај предвремени и доносени новороденчиња со ризик за развој на билирубинска енцефалопатија (види дел 4.3).

Имунолошки посредувана хемолитичка анемија

Имунолошки посредувана хемолитичка анемија е забележана кај пациенти кои примаат цефалоспоринска класа антибактериски агенси вклучувајќи цефтриаксон (види 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.

Долгорочен третман

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

Колитис / Пораст на нечувствителни микроорганизми

Колитис асоциран со антибактериски агенси- и псеудо-мембранозен колит се пријавени со скоро сите антибактериски агенси, вклучувајќи го и цефтриаксон, и може да се движи во тежината од благ до опасен по живот. Затоа, важно е да се помисли на оваа дијагноза кај пациенти кои се презентираат со дијареа за време или после администрацијата на цефтриаксон (види 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 случат, како и со други антибактериски средства.

Тешка ренална и хепатална инсуфициенција

При тешка ренална и хепатална инсуфициенција, се препорачува добар клинички мониторинг за безбедноста и ефикасноста (види точка 4.2).

Пречки во серолошките тестови

Пречки со Coombs тестови може да се случат, бидејќи цефтриаксон може да доведе до лажно-позитивни резултати од тестот. Цефтриаксон, исто така, може да доведе до лажно-позитивни резултати за галактоземија тест (види точка 4.8).

Неензимски методи за одредување на гликозата во урината може да даде лажно-позитивни резултати. Определување на гликоза во урината во текот на терапијата со цефтриаксон треба



да се направи ензимски (види точка 4.8).

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 (види дел 4.2). Во 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 Резимето на карактеристиките за производот на лидокаин мора да се земе во предвид пред употреба (види дел 4.3). Лидокаин растворот никогаш не треба да се администрира интравенски.

Билијарна литиаза

Кога сенки се набљудуваат на сонограми, треба да се земе можноста за преципитати на калциум цефтриаксон. Сенки, кои погрешно се сметаат за жолчни камења, се откриени на сонограми на жолчните патишта и се забележани почесто при цефтриаксон дози од 1 g на ден и нагоре. Треба да се внимава особено во педијатриската популација. Таквите преципитати исчезнуваат по прекин на терапијата со цефтриаксон. Ретко преципитатите на калциум цефтриаксон се поврзани со симптоми. Во симптоматични случаи, конзервативен нехируршки третман се препорачува и прекин на третманот со цефтриаксон треба да се земе во предвид од страна на лекарот врз основа на специфичната проценка на ризикот/ползата (види точка 4.8).

Холестаза

Случаи на панкреатитис, веројатно поради билијарна опструкција, се пријавени кај пациенти третирани со цефтриаксон (види точка 4.8). Повеќето пациенти покажале ризик фактори за холестаза и билијарна тиња како на пр. претходна главна терапија, тешка болест и тотална парентерална исхрана. Активирањето или кофактор на цефтриаксон-поврзаните билијарни преципитати не може да се исклучи.

Бубрежна литиаза

Случаи на бубрежна литиаза се пријавени, која е реверзибилна по прекиноот на цефтриаксон (види точка 4.8). Во симптоматски случаи, сонографија треба да се изврши. Употребата кај пациенти со историја на бубрежна литиаза или хиперкалциурија треба да се земе во предвид од страна на лекар врз основа на специфичната проценка на ризик корист.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Раствори кои содржат калциум, како Рингер-ов или Хартман-ов раствор, не треба да се користат за да се реконструираат цефтриаксон ампулите или понатаму да се разрежуваат реконституираната виала за интравенска администрација, бидејќи може да се формира талог. Таложето 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 исхрана преку Y-сајт. 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 палочна врица покажале дека новороденчињата имаат зголемен ризик за преципитати на цефтриаксон-калциум (види 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 K лекот се приспособи соодветно, за време и после третманот со цефтриаксон (види дел 4.8).

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

Во in-vitro студија антагонистички ефекти биле забележани со комбинација на клорамфеникол и цефтриаксон. Клиничкото значење на овој наод е непознат.

Немало извештаи за интеракцијата помеѓу цефтриаксон и орални производи кои содржат калциум или интеракција помеѓу интравенскиот 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 урина во мокрача 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 го намалило елиминирањето 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 (види дел 5.3). Tercef може да се примени кај бремени жени само ако е тоа неопходно потребно и после внимателна проценка 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 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, кои може да налагаат прекинување на доењето. Треба да се има во предвид и можноста од сензитизација. Одлука мора да се направи дали да се прекине доењето или да се прекине / апетинира од терапијата со цефтриаксон, земајќи ги предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за жената.

Плодност

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

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

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 (види дел 4.8). Пациентите треба да бидат претпазливи при возење или управување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

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

Податоците за да се утврди 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)

System Organ Class	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 Агранулоцитоз
Нарушувања на имунолошкиот систем				Анафилактички шок Анафилактична реакција Анафилктоидни реакции на ^b преосетливост
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка Вртоглавица		Конвулзии
Нарушувања на увото и лабиринтот				Вртоглавица
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			Бронхоспазам	
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа ^b Течни столица	Гадене Повраќање		Панкреатитис ^b Стоматитис Глоситис
Хепатобилијарни и нарушувања	Зголемени хепатални ензими			Преципитати во жолчното кесе ^b Керниктерус
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Осип	Пруритус	Уртикарија	Стивене Џонсонов синдром ^b Токсична епидермална некролиза ^b Еритема мултиформе Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза
Бубрежни и уринарни нарушувања			Хематурија Гликозурија	Олигурија Бубрежни преципитати



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 ^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 населението со неизвесна големина, не е можно сигурно да се процени нивната фреквенција и затоа се категоризираат со непозната фреквенција.

^b Види дел 4.4

Инфекции и инфестации

Извештаи на дијареа по употребата на цефтриаксон може да бидат поврзано со *Clostridium difficile*. Соодветен третман со течности и електролити треба да се воспостави (види дел 4.4).

Цефтриаксон-калциумова сол преципитати

Ретко, тешки, а во некои случаи, фатални, несакани реакции се пријавени во предвремените и навреме новородените (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 (види дел 4.3, 4.4 и 5.2).²

Случаи на бубрежни преципитати се пријавени, пред се кај децата постари од 3 години кои биле третирани со високи дневни дози ($\text{pr} \geq 80 \text{ mg / kg / ден}$) 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 (види дел 4.4).

Таложeње на цефтриаксон калциумова сол во жолчното кесе е забележано, првенствено кај пациенти третирани со дози повисоки од препорачаната стандардна доза. Кај децата, проспективни студии покажале променлива инциденца на преципитатите со интравенска



примена - над 30% во некои студии. Инциденцата се појавува да биде 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. Симптоматски третман се препорачува во овие случаи. Преципитатите обично се реверзибилни по прекин на цефтриаксонот (види дел 4.4).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

При предозирање, симптомите на гадење, повраќање и дијареа може да се појават. 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: Антибактерици за системска употреба, Трета генерација цефалоспорици, АТС код: J01DD04

Механизам на дејство:

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

Резистентност

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

- хидролиза со бета-лактамази, вклучувајќи проширен спектар бета-лактамази (ESBLs), карбапенемази и Ампи С ензими кои можат да бидат предизвикани или стабилно дерепресирани во одредени аеробни Грам-негативни бактеријски видови.
- намален афинитет на пеницилин-врзувачки протеини за цефтриаксон.
- непроницабилност на надворешната мембрана во Грам-негативни организми.
- бактеријски ефлуке пумпи.

Breakpoints при тестирање за подложност

Breakpoints на минимална инхибиторна концентрација (MIC) основана од страна на Европскиот комитет за тестирање на антимикробната подложност (EUCAST) се како што следува :

Pathogen	Dilution Test (MIC, mg/L)	
	Susceptible	Resistant
<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. Подложност заклучена од подложноста на cefoxitin

b. Подложност заклучена од подложноста на пеницилин

c. Изолати со цефтриаксон MIC над подложните breakpoints се ретки и, ако се најдат, треба повторно да се тестираат и, ако се потврдат, треба да бидат испратени во референтна лабораторија.

d. Breakpoints 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 користи од лекот кај некои типови на инфекции е сомнителна.

Најчесто осетливи микроорганизми
Грам позитивни аероби
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)f
<i>Staphylococci coagulase-negative</i> (methicillin-susceptible)f
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Група В)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Viridans Група <i>Streptococci</i>
Грам-негативни аероби
<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
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
Ureaplasma urealyticum

£ Сите метицилин отпорни стафилококи се отпорни на цефтриаксон.

+ Стапки на отпор > 50% во најмалку еден регион

% ESBL произведувачки видови се секогаш отпорни

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА



Апсорпција

По интравенска болус администрација на цефтриаксон 500 mg и 1 g, главниот пик на нивото на цефтриаксон во плазмата е околу 120 и 200 mg / l, соодветно. По интравенска инфузија на цефтриаксон 500 mg, 1 g и 2 g, нивото на плазма цефтриаксон е околу 80, 150 и 250 mg / l, соодветно. По интравенска инфузија, главниот пик на нивото на цефтриаксон во плазмата е околу половина од оној забележан по интравенска администрација на еквивалентна доза. Максималната концентрација во плазмата по една интравенска доза од 1 g е околу 81 mg / l и е постигната за 2-3 часа по администрација.

Областа под плазма концентрација - време кривата по интравенска администрација е еднаква на онаа по интравенска администрација на еквивалентна доза.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на цефтриаксон е 7-12 l. Концентрации над минималните инхибиторни концентрации на повеќето релевантни патогени се забележливи 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 главната пик плазма концентрација (C_{max}) се гледа по повторена администрација; стабилна состојба 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. Значи пик цефтриаксон концентрации во цереброспиналната течност кај пациенти со бактериски менингитис се пријавени до 25% од плазма нивоата во споредба со 2% од плазматските концентрации кај пациенти со невоспалени менинги. Пик цефтриаксон концентрација во цереброспиналната течност се достигнува околу 4-6 часа по интравенска инјекција. Цефтриаксон ја преминува плацентарната бариера и се излучува во мајчиното млеко во мали концентрации (види дел 4.6).

Врзување за протеини

Цефтриаксон реверзибилно се врзува за албуминот. 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

Плазма клиренс на вкупниот цефтриаксон (врзан и неповрзан) е 10-22 ml / мин. Реналниот клиренс е 5-12 ml / мин. 50 - 60% од цефтриаксон се излучува непроменет во урината, првенствено преку гломеруларна филтрација, додека 40 - 50% се излучува 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 скромниот пораст на полуживотот при бубрежно оштетување е објаснето од страна на компензаторно зголемување на не-ренален клиренс, како резултат на намалување на врзувањето на 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 плазма слободниот дел од 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 младите возрасни лица.

Педијатриска популација

Полуживотот на цефтриаксон се пролонгира кај новородени. Од раѓање до 14 дена на возраста, нивото на слободен цефтриаксон може да бидат зголемени со фактори како што се намалена гломеруларна филтрација и променето врзување на протеини. За време на детството, полуживотот е понизок отколку кај новородени или возрасни. Плазма клиренсот 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 плазма 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 животински 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ TERCEF не содржи било какви експииенси.

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. 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 ив 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

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.

Tercef растворите се бистри со специфична жолтеникава до килибарба боја зависно од концентрацијата, што не е поврзано со неговата активност, ефикасност и подносливост и останува стабилен до 24 часа до колку се чува во фрижидер (2-8°C). Најдобро е да се користи растворот веднаш по реконституцијата.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!!

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

6.4 ПАКУВАЊЕ

Безбојни стаклени вијали од 30 ml x 1 g, 5 вијали во картонска кутија
Безбојни стаклени вијали од 30 ml x 2 g, 5 вијали во картонска кутија



6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Медицинскиот производ може да се применува само во здравствена организација (3)

Во отсуство на претходна историја на било каква алергија, потребно е да се спроведе кожен тест со скарификација со производот. Во случај на историја на алергија, иницијално треба да се спроведе епикутан тест и во колку тој е негативен, се спроведу тест со скарификација. Тест резултатите се отчитуваат во тек на 30 минути.

Интрамускуларната инјекција на Tercef без лидокаин е болна. Кога се користи лидокаин како дилуент, треба да се спроведе тест за хиперсензитивност на лидокаин.

Tercef растворот во лидокаин не треба да се администрира интравенски!!

При интрамускуларно инјектирање, пред да се инјектира секогаш е препорачлива аспирација во шприцот (не треба да има крв), како би биле сигурни дека иглата не е во крвен сад.

Препорачлива е употреба на свежо припрмени раствори.

Припремање на растворот

Интрамускуларната инјекција на Tercef 1 g или 2 g треба да се раствори во 3.6 ml, односно 7.2 ml на 1% раствор на лидокаин (концентрација на цефтриаксон 250 mg/ml). Треба да се направи и хиперсензитивен тест на лидокаин кај пациентот. Интрамускуларната инјекција на растворите реконституирани во вода е болна. Во колку е потребно, може да се користи поразреден раствор. Растворот треба да се администрира со длабока интраглутеална инјекција. Не се препорачува администрација поголема од 1 g на едно место.

Растворот на Tercef реконституиран во лидокаин за интрамускуларна администрација не смее да се администрира интравенски!

Директна интравенска инјекција на Tercef 1 g или 2 g треба да се раствори во 9.6 ml, односно 19.2 ml стерилна бидестилирана вода (концентрација на цефтриаксон (концентрација на цефтриаксон 100 mg/ml). Времетраењето на инјектирањето треба да изнесува 2-5 минути.

Кратка интравенска инфузија на Tercef 1g или 2g треба да се раствори како што е пропишано за интравенска инјекција и да се дилуира во 90 ml, односно 180 ml дилуент, како би се добила концентрација на цефтриаксон од 10 mg/ml. Погодни интравенски инфузионни течности се вода за инјекции, 0.9% раствор на натриум хлорид, 5% раствор на глюкоза, 10% раствор на глюкоза, 5% раствор на леулоза.

Времетраењето на инфузијата треба да изнесува 15-30 минути.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА
РЕГИСТРАЦИЈА

Терцеф 1 g 15-15574/07 од 11.12.2007

Терцеф 2 g 15-15575/07 од 11.12.2007

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2017 година

