

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ AZARAN

1.ИМЕ НА ЛЕКОТ

AZARAN

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 1000 mg цефтриаксон во форма на цефтриаксон натриум трисесквихидрат.

3.ФАРМАЦЕВТСКИ ФОРМИ

Вијала со прашок за раствор за инјектирање или инфузија. Прашокот е со бела до жолтеникава боја.

4.КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1.ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Цефтриаксон е индициран за третман на следните инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на неговото дејство за кои е потребна парентерална терапија:

- Пневмонија
- Сепса
- Менингитис
- Инфекции на коските, кожата и меките ткива
- Инфекции кај пациенти со неутропенија
- Периоперативна профилакса на инфекции асоцирани со хируршки интервенции.

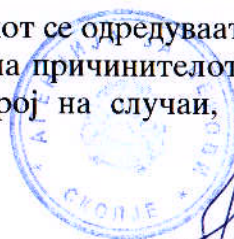
Со третманот со цефтриаксон може да се почне и пред да се добијат резултатите од тестовите за идентификација на причинителот.

Треба да се земат во предвид и официјалните препораки за соодветна употреба на антибактериски лекови.

4.2.ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

AZARAN се дава преку длабока интрамускулна инјекција, бавна интравенска инјекција или бавна интравенска инфузија, по претходна реконституција на растворот во согласност со инструкциите наведени во упатството. Растворите кои содржат калциум (на пр. Рингеров или Хартманов раствор) не смеат да се употребуваат за реконституција на цефтриаксон или за понатамошна дилуција на реконституираниот цефтриаксон за негова интравенска примена, заради ризикот од преципитација. Преципитати на цефтриаксон-калциум може да се создадат и при мешање на цефтриаксон со раствори кои содржат калциум во иста интравенска линија. Заради тоа, цефтриаксон не смее да се меша или истовремено да се применува со раствори кои содржат калциум (видете дел 4.3, 4.4 и 6.2).

Дозирањето и начинот на апликација на лекот се одредуваат во согласност со тежината на инфекцијата, осетливоста на причинителот и клиничката состојба на пациентот. Во поголемиот број на случаи, задоволителен



ефект се постигнува со дозирање од еднаш на ден или со употреба на една доза од лекот (за одреди индикации).

Дозирање:

Возрасни пациенти и деца постари од 12 години

Вообичаена доза на лекот е 1 грам цефтриаксон, еднаш на ден.

Во случај на тешки инфекции дозата може да се зголеми до 2-4 грама, еднаш на ден (на секои 24 часа).

Времетраењето на третманот ќе зависи од текот на болеста. Како и при примена на други антибиотици, лекувањето со AZARAN треба да трае најмалку 48-72 часа по постигнувањето на афебрилност или доказ за одстранување на бактериите.

Хирушка профилaksa: поединечна доза од 1 g, аплицирана интрамускулно или бавно интравенски. Во профилaksa на колоректалните операции се применуваат 2 g цефтриаксон, интрамускулно (за дози над 1 g, потребно е лекот да се аплицира во одвоени анатомски делови) или преку бавна интравенска инфузија во комбинација со соодветен антибиотик кој делува на анаеробни бактерии.

Постари пациенти

Кај постарите пациенти со зачувана хепатална и ренална функција нема потреба од модификација на дозата (видете подолу).

Новородени, доенчиња и деца (на возраст до 12 години)

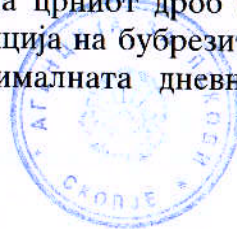
Се препорачуваат следните режими на дозирање од еднаш на ден:

Новородени: препорачана доза е 20-50 mg/kg, еднаш на ден. Максимална дневна доза е 50 mg/kg. Кај новородени интравенската доза треба да се примени во форма на инфузија со траење од најмалку 60 минути со цел да се редуцира истискување на билирубинот од неговото место на врзување за албуминот и да се намали потенцијалниот ризик од појава на билирубинска енцефалопатија (видете дел 4.4).

Доенчиња и деца (на возраст до 12 години): препорачана доза е 20-50 mg/kg, еднаш на ден. Кај деца со телесна тежина над 50 kg се применува вообичаената доза за возрасни. Интравенската доза од ≥ 50 mg/kg телесна тежина треба да се примени во форма на бавна инфузија со времетраење од најмалку 30 минути. Треба да се избегнува употреба на дози повисоки од 80 mg/kg заради ризикот од појава на билијарни преципитати.

Пациенти со инсуфициенција на бубрези и црниот дроб

Кај пациенти со инсуфициенција на бубрезите нема потреба од намалување на дозата доколку функцијата на црниот дроб е сочувана. Само во случај на претерминална инсуфициенција на бубрезите (клиренс на креатинин помал од 10 ml/min), максималната дневна доза на цефтриаксон е ≤ 2 g.



Кај пациентите со хепатална инсуфициенција, нема потреба од модифицирање на дозата доколку имаат задоволителна ренална функција. Во случај на истовремена тешка ренална инсуфициенција придружена со инсуфициенција на црниот дроб концентрацијата на лекот во плазмата мора да се следи и дозата соодветно да се прилагоди. Кај пациенти на дијализа не е неопходно дозирање после дијализа. Меѓутоа, мора да се одредат плазматските концентрации на лекот со цел да се утврди неопходноста од прилагодување (модификација) на дозата бидејќи кај овие пациенти може да е намалена брзината на елиминација на лекот.

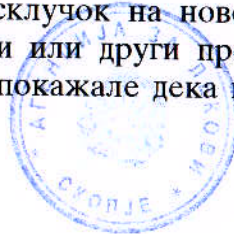
4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост кон цефтриаксон или други антибиотици од групата на цефалоспорини.
 - Претходна нагла и/или тешка рееакција на пречувствителност на пеницилини или на други бета-лактамски антибиотици.
 - Предвремено родени новородени до корегирана возраст од 41 недела (гестацијски недели+недели по породување).
 - Навремено родени новородени (до 28ма недела од животот).
- со жолтица или хипоалбуминемија или ацидоза (бидејќи при овие состојби може да е нарушено врзувањето на билирубин);
- доколку е потребна (или се очекува да е потребна) интравенска апликација на калциум или инфузија на раствори кои содржат калциум (заради ризикот од создавање на цефтриаксон-калциумови преципитати)(видете дел 4.4, 4.8 и 6.2).

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

При терапија со цефтриаксон, треба внимателно да се провери историјата на пациентот за претходна алергиска реакција на цефтриаксон, цефалоспорини, пеницилини или други бета-лактамски антибиотици. Цефтриаксон е контраиндициран за употреба кај пациенти со преосетливост на цефалоспорини. Исто така, цефтриаксон е контраиндициран за примена кај пациенти со претходна нагла и/или тешка реакција на пречувствителност на пеницилини или на други бета-лактамски антибиотици (видете дел 4.3). Цефтриаксон треба внимателно да се аплицира кај пациенти кои покажале било каков тип на алергија на пеницилини или други бета-лактамски антибиотици. Цефтриаксон треба внимателно да се аплицира кај пациенти со други алергиски дијатези.

Опишани се фатални реакции со создавање на преципитати на цефтриаксон-калциум во белите дробови и бубрезите кај предвремено родени новородени и новородени во термин кои се на возраст под 1 месец. Во најмалку еден од случаите цефтриаксон и калциум биле аплицирани во различно време и преку различни интравенски линии. Достапните литературни податоци не укажуваат на појава на интраваскуларна преципитација кај другите пациенти (со исклучок на новородени) кои биле третирани со цефтриаксон и раствори или други препарати кои содржат калциум. *Ин виџро* испитувањата покажале дека новородените



(споредено со другите возрастни групи) се изложени на повисок ризик од појава на преципитација на цефтриаксон-калциум.

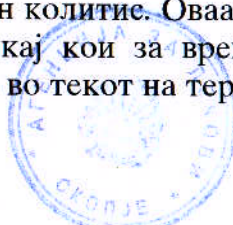
Кај пациентите од било која возраст цефтриаксон не смее да се меша или да се еупотребува истовремено со било кој раствор за интравенска примена кој содржи калциум, дури ни преку различна инфузиона линија или на различно место на апликација. Кај пациентите на возраст над 28 дена цефтриаксон и растворот кои содржат калциум може да се употребуваат последователно (еден по друг) со примена на различна инфузиона линија и различно место на апликација, или со замена на инфузионата линија и плакнење на истата со физиолошки раствор пред примена на различната инфузија. Кај пациентите кои е потребно да примаат континуирана инфузија со TPN ("total parenteral nutrition"-целосна парентерална исхрана) со раствори кои содржат калциум може да се размисли за примена на алтернативна антибиотска терапија со која не постои ризик од појава на преципитати. Доколку за пациентите кои треба да примаат целосна парентерална исхрана се процени дека е неопходно да се на терапија со цефтриаксон, TPN растворот и цефтриаксон може да се аплицираат истовремено но со користење на различна инфузиона линија и различно место на апликација. Алтернативно, инфузијата со TPN растворот на може да се запре за време на инфузијата на цефтриаксон; притоа треба да се придржува до препораката за плакнење на инфузионата линија помеѓу двете апликации (видете дел 4.3, 4.8, 5.2 и 6.8).

Ин виџро и ин виво испитувањата покажале дека цефтриаксон, како и другите цефалоспорини може да го истисне билирубинот од неговите врзани места на серумскиот албумин. Податоците од клиничките студии спроведени кај новородени ги потврдуваат овие резултати. Заради тоа, цефтриаксон не смее да се употребува кај новородени со жолтица, хипоалбуминемија или ацидоза кај кои постои ризик од нарушено врзување на билирубинот. Кај предвремено родените деца потребно е да се превземат посебни мерки на препазливост.

Како и со други цефалоспорини може да се јават фатални анафилактични реакции дури и во случаите кога пациентот не дал податоци за претходна алергиска реакција на цефтриаксон или кога немало претходна изложеност на лекот.

Кај пациентите кои примале терапија со цефалоспорини, вклучително и цефтриаксон пријавена е појава на имунолошки посредувана хемолитичка анемија. Тешки случаи на хемолитичка анемија, вклучително и случаи со фатален исход биле пријавени кај возрасни пациенти и деца кои го примале лекот. Ако за време на третманот со цефтриаксон се јави анемија треба да се помисли дека состојбата може да е асоцирана со употребата на лекот и додека да се утврди потеклото на анемијата да се прекине со употреба на цефтриаксон.

При примена на цефтриаксон пријавени се случаи на антибиотски асоцирана дијареа, колитис и псевдомембранозен колитис. Оваа дијагноза треба да се земе во предвид кај пациентите кај кои за време на/или непосредно по третманот се јавила дијареа. Ако во текот на терапијата се



јави тешка и/или крвава дијареа треба да се прекине со употреба на цефтриаксон и да се даде соодветна терапија.

Кај сите пациенти со нарушување на гастроинтестиналниот систем, особено кај оние со колитис цефтриаксон треба да се применува со зголемени мерки на претпазливост.

Како и во случај на другите антибиотски препарати, се препорачува следење на секундарните инфекции со неосетливи организми, вклучувајќи и *enterococci* и габички.

Кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција придружена со хепатална инсуфициенција дозата од лекот треба да се намали како што е наведено во дел 4.2.

Цефтриаксон може да се исталожи во жолчното кесе што на ултразвук може да се детектира како појава на сенки (видете дел 4.8). Преципитација на лекот може да се јави кај пациенти од било која возраст но почесто е забележана кај мали деца и доенчиња кај кои цефтриаксон обично се дава во повисоки дози во однос на телесната маса. Заради повисокиот ризик од создавање на билијарни преципитати кај деца треба да се избегнува употреба на цефтриаксон во дози повисоки од 80 mg/kg. Нема јасни податоци за појава на холелитијаза или акутен холециститис кај деца или доенчиња третирани со цефтриаксон. Оваа состојба обично е транзиторна и се повлекува со прекин на терапијата; заради тоа нема потреба од примена на соодветна терапија.

Цефалоспорините како група на лекови може да се ресорбираат на површината од еритроцитната клеточна мембрана и да реагираат со антителата создадени против лекот што резултира со позитивен Coombs-ов тест и последователна повремена појава на блага хемолитична анемија. Можно е да постои одредена вкрстена реакција со пеницилин.

Пријавени се ретки случаи на панкреатитис кај пациенти кои примале цефтриаксон; етиологијата на панкреатитот најверојатно била билијарна опструкција. Повеќето од овие пациенти имале присутни фактори на ризик за билијарна стаза како на пр. тешка болест или целосна парентерална прехрана. Улогата на цефтриаксон како "тригер" или ко-фактор за појава на билијарна преципитација не може да се исклучи.

Препорачаните дози не смее да се надминуваат.

4.5.ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ

Цефтриаксон не ја потенцира нефротоксичноста при истовремена примена со фуросемид, други диуретици или со аминогликозидни антибиотици.

Молекулот на цефтриаксон не содржи N-метилтиотетразол којшто е асоциран со реакцијата слична на дисулфирам (настанува при истовремена употреба на алкохол и некои цефалоспорини).

Во *ин vivo* услови при истовремена примена со хлорамфеникол, можеен саантагонизам помеѓу двата лека. Не е позната клиничката



сигнификантност на оваа интеракција но при истовремена примена на цефтриаксон и хлорамфеникол потреба е посебна претпазливост.

Во ретки случаи кај пациентите кои примаат AZARAN регистрирани се лажно позитивни резултати на Coombs-овиот тест. Може да се јават и лажно позитивни резултати за галактоземија. Исто така, регистрирани се и лажно позитивни резултати на не-ензимските тестови за одредување на гликоза во урината. Заради тоа, за време на третманот со цефтриаксон треба да се користат ензимски методи за одредување на гликозурија.

Цефтриаксон може да влијае врз ефикасноста на некои перорални хормонски контрацептиви. Заради тоа, за време на третманот како и еден месец по прекин со терапијата се препорачува примена на други, нехормонски контрацептивни мерки.

4.6.БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ :

Бременост

Не постојат доволно клинички податоци за примената на цефтриаксон за време на бременост. Цефтриаксон ја проаѓа плацентарната бариера. Податоците од студиите за репродуктивна токсичност не укажуваат на ембриотоксично, фетотоксично и тератогено дејство на лекот ниту на несакан ефект врз плодноста кај женските и машките примероци, партусот, пери- и пост-наталниот развој на младенчињата. Кај примати цефтриаксон не покажал ембриотоксично и тератогено дејство. Во одсуство на податоци за безбедност од употреба кај бремени жени цефтриаксон може да се применува за време на бременост само кога е тоа неопходно потребно.

Доење

Цефтриаксон се наоѓа во ниски концентрации во млекото на жени кои дојат. При примена за време на доење треба да се превземат мерки на претпазливост.

4.7.ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И УПОТРЕБА НА МАШИНИ

Лекот не влијае на способноста за управување на моторни возила и употреба на машини.

4.8.НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА :

Најчести несакани дејства што се јавуваат при примена на цефтриаксон се: дијареа, гадење и повраќање. Другите несакани дејства вклучуваат реакции на преосетливост како алергиски кожни реакции и анафилактични реакции, секундарни габични инфекции или инфекции со резистентни микроорганизми како и промена во бројот на крвни клетки.

Ретко, при примена на цефтриаксон кај предвремено родени деца и навремено родени (на возраст до 28 дена) пријавена е појава на тешки, понекогаш фатални несакани дејства. Опишани се фатални реакции со создавање на преципитати на цефтриаксон-калциум во белите дробови и бубрезите. Високиот ризик од преципитација на лекот кај новородени се должи на малиот интраваскуларен волумен и подолгото полувреме на

елиминација на цефтриаксон кај деца (споредено со возрасни пациенти)(видете дел 4.3, 4.4 и 5.2).

Инфекции и инфестации

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): габична инфекција на гениталниот систем. Можно е да се јави суперинфекција со габички или други микроорганизми и на други анатомски делови.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): неутропенија, леукопенија, еозинофилија, тромбоцитопенија, анемија (вклучително хемолитичка анемија), продолжено време на крварење.

Многу ретки ($<1/10.000$), вклучително и изолирани случаи: позитивен Coombs-ов тест, нарушувања на коагулацијата, агранулоцитоза ($<50 \text{ mm}^3$); овие ефекти најчесто се јавуваат по 10 дена терапија и по примена на цефтриаксон во вкупна доза од $\geq 20 \text{ g}$.

Нарушувања на имуниот систем

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): анафилактични реакции (на пр. бронхоспазам) и анафилктоидни реакции (видете дел 4.4).

Нарушувања на нервиот систем

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): главоболка, вртоглавица.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$): течна столица или дијареа, гадење, повраќање.

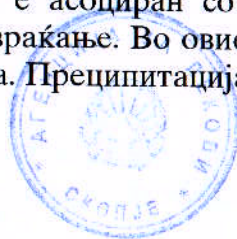
Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): стоматитис, глоситис. Овие несакани ефекти обично се со слаб интензитет и се повлекуваат за време на или по прекин на третманот со цефтриаксон.

Многу ретки ($<1/10.000$), вклучително и изолирани случаи: псевдомембранозен колитис (најчесто предизвикан од *Clostridium difficile*), панкреатитис (најверојатно заради опструкција на жолчните патишта).

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): зголемени хепатални ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза).

Забележани се случаи на преципитација на соли на цефтриаксон-калциум во жолчното кесе (видете дел 4.4), најчесто кај пациенти кои го примале лекот во доза повисока од препорачаната. Кај деца, проспективните студии покажале променлива инциденца на преципитација (во некои студии и над 30%) при интравенска апликација на цефтриаксон. Инциденцата на преципитација е пониска при бавна апликација на лекот (инфузија со времетраење од 20-30 мин). Овој ефект обично е асимптоматски но во ретки случаи може да е асоциран со појава на клинички симптоми како: болка, гадење и повраќање. Во овие случаи се препорачува примена на симптоматска терапија. Преципитацијата обично е реверзибилна со прекин на терапијата.



Нарушувања на кожата и њојкожно њкиво

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$): алергиски реакции на кожата како макулопапуларен исип или егзентем, уртикарија, дерматитис, пруритус и егзантем.

Многу ретки ($<1/10.000$), вклучително и изолирани случаи: *Erithema multiforme*, *Steven-Johnson*-ов синдром, *Lyell*-ов синдром/токсична епидермална некролиза.

Нарушувања на бубрезиџе и уринарниот сисџем

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): зголемен креатинин, олигурија, гликозурија, хематурија.

Многу ретки ($<1/10.000$), вклучително и изолирани случаи: ренална преципитација, воглавно кај деца на возраст над 3 години кои примале високи дози цефтриаксон (≥ 80 g/ден) или вкупна доза од 10 g или кои имаат присутни други фактори на ризик како: дехидратација или имобилизација. Преципитацијата обично е реверзибилна со прекин на терапијата. Реналната преципитација може да е придружена со анурија и ренална инсуфициенција.

Оџиџи нарушувања и нарушувања на месџоџо на аџликација

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$): флебитис и болка на месџото на апликација. Овие реакции може да се спречат со бавно инјектирање на лекот (2-4 мин), треска, зголемена телесна температура.

Интрамускулното инјектирање без примена на лидокаин е болно.

4.9.ПРЕДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема специфичен антидот при предозирање со цефтриаксон. Во случај на предозирање треба да се примени симптоматска терапија. Лекот не може да се одстрани од организмот со хемодијализа или со перитонеална дијализа.

5.ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

Фармакотерапевтска група : цефалоспорини од III генерација.

АТЦ код : J01DD04.

5.1.ФАРМАКОДИНАМСКИ ДЕЈСТВА

Механизам на дејсџво :

Цефтриаксон делува бактерицидно. Неговото дејство е резултат на инхибицијата на синтезата на клеточниот сид на бактеријата што е причина за смрт на бактериската клетка. Цефтриаксон е стабилен кон дејството на повеќето бактериски бета-лактамази и има фармаколошки ефект против широк спектар на бактерии вклучително Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии.

Механизам на резисџенција

Цефтриаксон е отпорен кон дејството на голем број бета-лактамази кои ги продуцираат Грам-позитивните и Грам-негативните бактерии, дури и на



оние бета-лактамази кои ги хидролизираат новите генерации на пеницилински деривати или останатите цефалоспорини.

Резистенција кон цефтриаксон обично се јавува заради создавање на одредени бета-лактамази (вклучително карбапенемази и некои ESBL) особено кај Грам-негативните бактерии. Кај Грам-позитивните бактерии (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*) стекната резистенција ан цефтриаксон воглавно се должи на промена на врзните места за лекот на бактерискиот клеточен сид.

Гранични концентрации

Подолу се наведени минималните инхибиторни гранични вредности (МИК) за проценка на осетливоста на типичните бактерии кон цефтриаксон. Граничните вредности се изразени во mg/l (МИК тест) или во mm (диск-дифузионен метод) со примена на конвцентрација на лекот од 30 mg/l.

Национален комитет за Клиничко-Лабораториски стандарди (NCCLS) (M100-S12) – 2002

	Сензитивни	Интермедиерни	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> и други <i>non-Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 8 Диск: < 13	16-32 Диск: 14 – 20	≥ 64 Диск: ≥ 21
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 2 Диск: ≥ 26	-	-
<i>Neisseria spp.</i>	≤ 0.25 Диск: ≥ 35	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤ 0.5	1	≥ 2
Други <i>Streptococcus spp.</i> **	Бета стрептококи ≤ 0.5 Диск: ≥ 24 Вириданс група: ≤ 0.5 Диск: ≥ 27	- Вириданс група: 1 Диск: 25-26	- Вириданс група: ≥ 2 Диск: ≤ 24

* неодамнешните (2002) гранични вредности за *S. pneumoniae* (NCCLS M100-S12) дефинирани како ≤ 1 (сензитивни), 2 (интермедиерни) и ≥ 4 (резистентни) за не-менингитис соеви и ≤ 0.5 (сензитивни), 1 (интермедиерни) и > 2 (резистентни) за менингитис соеви.

** неодамнешните (2002) гранични вредности за *Streptococcus viridans* (NCCLS M100-S12) дефинирани како ≤ 1 (сензитивни), 2 (интермедиерни) и ≥ 4 (резистентни).

Осетливост

Преваленцата на стекната резистенција за одредени бактерии може да варира во зависност од географската местоположба и да се менува во текот на времето;



заради тоа, пожелно е да се има податоци за локалната резистенција, особено кога се работи за третман на тешки инфекции.

Податоци за остеливост на Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии на цефтриаксон (во Европа; јануар 1999-декември 2001 год.):

Бактерии кои често се осетливи (тн. резистенција < 10% во сите земји членки на ЕУ)

Грам-позитивни аеробни бактерии :

MS^a коагулаза негативен *Staphylococcus* spp. (вклучително и *S. epidermis*)*

MS^b *Staphylococcus aureus**

Група В (*Streptococcus agalactiae*)

Streptococcus bovis

*Streptococcus pneumoniae**

Група А *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*)*

*Streptococcus viridans**

Грам-негативни аерони бактерии :

Citrobacter spp. (вклучително и *C. freundii*)

*Escherichia coli**

Haemophilus influenzae (вклучително и бета-лактамаза позитивни изолати)^c*

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella spp. (вклучително и *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*)*

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii**

Neisseria gonorrhoea (вклучително и пеницилин-резистентни изолати)*

*Neisseria meningitidis**

Proteus spp. (вклучително и *P. mirabilis* и *P. vulgaris*)*

Salmonella spp. (вклучително и *S. typhimurium*)

Serratia spp. (вклучително и *Serratia marsecens*)*

Shigella spp.

Анаеробни бактерии:

Clostridium spp.*

Бактерии кај кои може да се развие стекната резистенција (тн. резистенција ≥ 10% во сите земји членки на ЕУ)

Грам-негативни аеробни бактерии:

Pseudomonas aeruginosa +

Enterobacter spp. (вклучително и *E. aerogenes* и *E. cloacae*)*+

Acinetobacter spp. (вклучително и *A. baumannii* и *A. calcoaceticus*)*+

Анаеробни бактерии:

Bacteroides spp.*

Peptostreptococcus spp.*

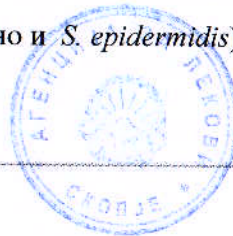
Бактерии со вродена резистенција

Грам-позитивни аеробни бактерии:

MR^d коагулаза негативен *Staphylococcus* spp. (вклучително и *S. epidermidis*)

MR^e *Staphylococcus aureus*

Enterococcus spp.



Грам-негативни аеробни бактерии:

Listeria monocytogenes

Mycoplasma spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Ureaplasma urealyticum

Други:

Chlamydia spp.

^a Метицилин-осетлив коагулаза-негативен *Staphylococcus*

^b Метицилин-осетлив *Staphylococcus aureus*

^c Неосетлив опсег (не се дефинирани граничните вредности за резистенција)

^d Метицилин-резистентен коагулаза-негативен *Staphylococcus*

^e Метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus*

* Бактерии кај кои ефикасноста на цефтриаксон е докажана во *ин виџро* и *ин vivo* услови.

+ Бактерии кај кои е регистрирана висока резистенција кон цефтриаксон во една или повеќе земји, членки на ЕУ.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТСКИ ОСОБИНИ

фармакокинетиката на цефтриаксон воглавно е одредена преку неговото врзување за серумскиот албумин кое е зависно од плазматската концентрација на лекот. Кај луѓе, слободната фракција од лекот изнесува околу 5% за целиот концентрациски опсег и расте до 15% при концентрации над 300 mg/l. Заради помалата содржина на албумин, во интерстицијалната течност има повисока концентрација на слободна фракција на цефтриаксон споредено со плазмата.

Концентрација во плазмата: по апликација на интравенски болус средната максимална концентрација изнесува околу 120 mg/l и 200 mg/l по внес на доза од 500 mg и 1 g, соодветно. По инфузија на доза од 2 g, со времетраење над 30 минути се постигнува средна концентрација од 250 mg/l. По интрамускулна инјекција на цефтриаксон во доза од 500 mg во 1% лидокаин во текот на 1 час се постигнува средна максимална концентрација од 20-70 mg/l. По интрамускулна апликација биорасположивоста изнесува 100%.

Елиминација: цефтриаксон воглавно се елиминира во непроменет облик; околу 60% од дозата се излачува преку урината (скоро исклучително преку гломеруларна филтрација), остатокот се елиминира преку билијарниот и дигестивниот систем. Вкупниот плазматски клиренс изнесува 10-22 ml/мин. Реналниот клиренс е 5-12 ml/мин. Кај возрасни лица полувремето на елиминација е околу 8 часа. Дозата, начинот на апликација или употребата на повеќекратни дози не влијаат врз полувремето на елиминација.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Во првата недела од животот околу 80% од аплицираната доза се излачува преку урината. Во текот на првиот месец овие вредности се намалуваат до вредностите како кај возрасни пациенти. Кај новородени до осмиот ден средното полувреме на елиминација е за 2-3 пати подолго споредено со млади возрасни лица. Кај пациентите на возраст над 75 години средното полувреме на елиминација е за 2-3 пати подолго споредено со млади возрасни лица. Како и со останатите цефалоспорини намалувањето на реналната функција кај постарите пациенти може да резултира со продолжување на полувремето на елиминација. До сега не

с е достапни податоци кои ја подржуваат оваа теорија; заради тоа, кај постарите пациенти нема потреба од прилагодување на дозата на цефтриаксон.

Пациенти со нарушена хепатална или ренална функција: кај овие групи на пациенти има мали промени во фармакокинетиката на цефтриаксон и мало продолжување на полувремето на елиминација на лекот. Кај пациентите со оштетување само на реналната функција се зголемува излачувањето на лекот во жолчката; кај пациентите со оштетена функција само на црниот дроб се зголемува елиминацијата преку бубрезите.

Цереброспинална течност: цефтриаксон минува преку неинфламираните и инфламираните мозочни обвивки и постигнува концентрација која изнесува 4-17% од плазматската концентрација.

5.3.ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ НА ЛЕКОТ

Нема значајни претклинички податоци за безбедност на лекот кои би можеле да се додадат на останатите информации содржани во Збирниот Извештај за Особините на Лекот.

6.ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1.ЕКСЦИПИЕНСИ

/

6.2.ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Растворите кои содржат цефтриаксон не треба да се мешаат со или да се додаваат на раствори кои содржат други супстанции (со исклучок на 1% лидокаин)(само за интрамускулна примена).

Растворите кои содржат калциум (на пр. Рингеров или Хартманов раствор) не смеат да се употребуваат за реконституција на цефтриаксон или за понатамошна дилуција на реконституираниот цефтриаксон за негова интравенска примена, заради ризикот од преципитација. Цефтриаксон не смее да се меша или истовремено да се применува со раствори кои содржат калциум (видете дел 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

Литературните податоци покажуваат дека цефтриаксон е инкомпатибилен со амсакрин, ванкомицин, флуконазол, аминогликозидни антибиотици, пентамидин и лабеталол.

6.3.РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години. Лекот не смее да се употребува по истекот на рокот на употреба назначен на пакувањето од лекот.

6.4.НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C, во кутија со цел да се заштити од светлина.



Реконституираниот раствор е физички и хемиски стабилен 6 часа на температура до 25 °C или во период од 24 h ако се чува на температура од 2°C -8°C (во ладилник).

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА !

6.5.ПАКУВАЊЕ

Прозирна стаклена вијала (шишенце) со 1000 mg прашок за раствор за инјектирање или инфузија, со гумено капаче запечатено со алуминиумски-пластичен поклопец.

Достапни се пакувања со по 50 вијали.

6.6.УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА

По отварање на шишенцето подготвениот раствор треба веднаш да се употреби. Реконституираниот раствор е физички и хемиски стабилен 6 часа на температура до 25 °C или во период од 24 часа ако се чува на температура од 2°C -8°C (во ладилник).

Растворите на Azaran имаат карактеристична светло жолта до килибарна боја во зависност од концентрацијата на активна супстанција и времетраењето на чување. Бојата не влијае врз ефикасноста и подносливоста на лекот.

Цефтриаксон не смее да се меша во ист шприц со ниту еден друг лек освен со 1% лидокаин хидрохлорид (само при интрамускулна примена).

Интрамускулн апликација: 1 g цефтриаксон се раствара во 3.5 ml од 1 % раствор на лидокаин хидрохлорид. Лекот се аплицира длабоко во голем мускул. Дозите над 1 g треба да се аплицираат поделени во повеќе помали дози и со употреба на различни места на инјектирање.

Растворот на лидокаин хидрохлорид не смее да се аплицира интравенски.

Интравенска инјекција: 1 g цефтриаксон се раствара во 9.6 ml стерилна вода за инјекции. Се аплицира бавно, во текот на 2-4 минути.

Интравенска инфузија (во вена): инфузијата мора да трае најмалку 30 минути. За интравенска инфузија се раствараат 2 g цефтриаксон во 40 ml во еден од следните раствори (без калциум): 0.9% NaCl, 0.45% NaCl +2.5% гликоза, 5% гликоза, 10% гликоза, 6-10% хидроксиетил скроб, вода за инјекции.

Неупотребениот лек се уништува во согласност со важечките локални прописи.

7.ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител: HEMOFARM A.D., Београдски пут б.б., Вршац, Р. Србија

Место на производство : CSPC OUYI PHARMACEUTICAL CO., LTD, No 276, West Zhongshan Road, Shijiazhuang, Кина



Носител на одобрението за промет во Република Македонија:
ХЕМОФАРМ А.Д. Фармацевтско-Хемиска Индустрија Претставништво
Скопје, ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р. Македонија.

8.БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

**10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ
ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ (SPC)**

Август 2014 година.

