

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LONGACERH® 1 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

LONGACERH® 1 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија.
1 вијала содржи: цефтриаксон (како натриумова сол) 1 g.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање
Вијалите содржат бел до жолтеникав прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Цефтриаксонот се употребува против сериозни инфекции кои се предизвикани од познати микроорганизми или микроорганизми за кои постои веројатност да се чувствителни на цефтриаксон и бараат парентерално лекување (видете го делот 5.1):

- Бактериски менингитис, септикемија
- Инфекции на респираторниот тракт, пневмонија, абсцес на белите дробови
- Абдоминални инфекции, како што се: перитонитис, гастроентеритис и инфекции на жолчката
- Инфекции на кожата и меките ткива, инфекции на рани и изгореници
- Инфекции на коските и зглобовите
- Пациенти со подоцнежна манифестација на Lyme-ова болест (стадиум II и III)
- Урогенитални инфекции (гонореја)
- Профилакса на постоперативни инфекции
- Инфекции кај неутропенични пациенти

Треба да се земат во предвид официјалните локални протоколи (на пр. националните препораки) за соодветна употреба на антибактериските агенси.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозирањето и начинот на администрација треба да се одредат во зависност од сериозноста и местото на инфекцијата, чувствителноста на предизвикувачките микроорганизми и возраста и состојбата на пациентот. Времетраењето на терапијата зависи од добиениот одговор. Употребата на цефтриаксон (вообичаено за антибиотска терапија) треба да продолжи уште најмалку 48 до 72 часа после престанокот на симптомите на фебрилност, или после потврдена бактериска ерадикација.



Возрасни и деца над 12 години со телесна тежина ≥ 50 kg:

Вообичаената доза изнесува 1-2 g цефтриаксон еднаш на ден (секои 24 часа). Во случај на сериозни инфекции или инфекции предизвикани од умерено чувствителни микроорганизми дозата може да се зголеми до 4 g еднаш на ден.

При некомплицирана гонореја кај возрасни и деца над 12 години и телесна тежина ≥ 50 kg треба да се даде еднократна интрамускулна доза од 250 mg цефтриаксон.

Менинџитис

Кај возрасни и деца над 12 години и деца со тежина ≥ 50 kg, лекувањето треба да започне со 100 mg/kg/24h еднаш на ден. Вкупната дневна доза не смее да го надминува максимумот од 4 g на ден.

Во случај на бактериски менингитис кај доенчиња и мали деца терапијата треба да започне со доза од 50 до 100 mg/kg еднаш на ден. Максималната дневна доза треба да изнесува 2 g.

Новороденчиња до 2 недели : максималната препорачана доза изнесува 50 mg/kg.

Откако ќе се идентификува предизвикувачот и неговата чувствителност дозата може соодветно да се намали.

Времетраењето на лекувањето зависи од текот на болеста. Обично, се доволни една до две недели.

Луте-ова болест (сциадум II и III)

Кај возрасни и деца над 12 години дозата на лекување изнесува 50 mg /kg до максимум 2 g цефтриаксон еднаш на ден, во тек на 14 дена.

Деца: 50-100 mg/kg телесна тежина еднаш на ден до максимална дневна доза од 2 g, во тек на 14 дена.

Периоперативна профилакса:

За да се спречи постоперативна инфекција кај контаминирана или потенцијално контаминирани хируршки интервенции, се препорачува еднократна доза од 1-2 g во зависност од ризикот од инфекцијата, дадена 30 до 90 минути пред хируршкиот зафат. Кај колоректална хируршка интервенција, цефтриаксон треба да се даде со антибиотик кој делува на анаеробни микроорганизми.

Посетари лица:

Дозата не треба да се прилагодува освен ако функцијата на бубрезите и хепарот не е нарушена.

Новороденчиња и деца до 12 години со телесна тежина < 50 kg:

Се препорачува следнава шема на дозирање:

- Новороденчиња: дневната доза која се препорачува е 20-50 mg/kg телесна тежина, дадена интравенски во рок од 60 минути. Дозата не смее да биде



над 50 mg/kg телесна тежина. Дозата е иста и за предвремежно родени и навремено родени бебиња.

- Доенчиња и деца до 12 години: доза која се препорачува е 20-50 mg/kg телесна тежина. 80 mg/kg на ден може да се дава при многу сериозни инфекции, но дневната доза од 80 mg/kg не смее да се надмине. Интравенските дози поголеми од 50 mg/kg телесна тежина треба да се администрираат како инфузија во времетраење од 30 минути.
- За деца со телесна тежина од 50 kg или повеќе, се препорачува администрација на стандардна доза за возрасни.

Бубрежна инсуфициенција:

Кај пациенти со оштетена бубрежна функција не е потребно прилагодување на дозата на цефтриаксон доколку хепаталната функција е нормална. Само во случаи на екстремна бубрежна инсуфициенција (креатинин <10ml/мин) дневната доза треба да биде ограничена на максимум 2 g. Кај сериозна бубрежна и хепатална инсуфициенција, плазма концентрациите на цефтриаксон треба редовно да се контролираат, а дозата соодветно да се прилагодува.

Пациенти на хемодијализа или перитонеална дијализа немаат потреба од дополнителна доза цефтриаксон после дијализата. Сепак, плазма концентрациите треба да се следат за да се утврди дали се потребни прилагодувања на дозата, бидејќи елиминацијата кај овие пациенти може да се намали.

Хепатална инсуфициенција:

Дозата не мора да се менува доколку реналната функција е нормална. При сериозна ренална и хепатална инсуфициенција плазма концентрацијата на цефтриаксон треба редовно да се контролира, а дозата соодветно да се прилагодува.

Начин на администрација

Цефтриаксон може да се администрира како интравенска болус инјекција, интравенска инфузија или интрамускулна инјекција, после реконституција на растворот според упатствата дадени подолу (видете го делот 6.6-Инструкции за употреба/ракување).

За реконституција на LONGACERH не треба да се употребуваат раствори кои содржат калциум, како што е Рингеров или Хартманов раствор, поради можноста од појава на видливи, нерастворени честички.

Не се препорачува употреба на интрамускулна инјекција кај деца < 2 години.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на цефтриаксон или на било кој друг цефалоспорин.
- Претходни брзи и/или сериозни хиперсензитивни реакции на пеницилин или на било кој друг бета-лактамски антибиотик.



Новороденчиња со хипербилирубинемија, особено предвремено родените, не треба да се лекуваат со цефтриаксон. Ин витро студиите потврдиле дека цефтриаксон може да го истисне билирубинот од неговите места на врзување за серумскиот албумин, при што кај овие пациенти постои можност да се развие билирубинемична енцефалопатија.

Кај новороденчиња, цефтриаксон не смее да се администрира истовремено со раствори или лекови кои содржат калциум поради ризикот од преципитација (исталожување) на цефтриаксон-калциумова сол (видете го делот 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Интрамускулна администрација

Контраиндикациите поврзани со употребата на лидокаин мора да се исклучат пред тој да се даде истовремено со цефтриаксон.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред да се започне терапијата со цефтриаксон, треба внимателно да се земе анамнеза дали пациентот имал претходни хиперсензитивни реакции на цефтриаксон, било кој цефалоспорин или на некој пеницилин или бета-лактамски антибиотик. Цефтриаксонот е контраиндициран кај пациенти кои имале претходна хиперсензитивна реакција на било кој цефалоспорин, претходни брзи и/или сериозни хиперсензитивни реакции на пеницилин или на било кој друг бета-лактамски антибиотик. Цефтриаксон треба да се дава со внимание кај пациенти кои имале било каков вид на хиперсензитивна реакција на пеницилин или на било кој друг бета-лактамски антибиотик како и кај пациенти со сериозни алергии или астма.

Цефтриаксон не смее да се меша ниту да се администрира истовремено со раствори или лекови кои содржат калциум, дури и ако се користат различни сетови за инфузија.

Растворите или лековите кои содржат калциум не смее да се даваат во тек на 48 часа од последната администрација на цефтриаксон.

Опишани се случаи на фатални реакции со преципитати на цефтриаксон-калциум во белите дробови и бубрезите кај новороденчиња и предвремено родени. Во некои од случаите, биле користени различни сетови за инфузија и во различно време биле администрирани цефтриаксон и раствори што содржат калциум (видете ги деловите 4.3 Контраиндикации и 4.8 Несакани дејства).

Кај предвремено родени дневната доза не треба да биде над 50 mg/kg телесна тежина бидејќи нивните ензимски системи сеуште не се развиени.

Во случај на хронична терапија крвната слика треба редовно да се проверува.

Треба да се имаат во предвид инцидентни појави на дефицит на К-витамин, особено кај пациенти со ниско натриумска диета:

Содржина на натриум: 1 g Цефтриаксон содржи 83 mg (3.6mval) натриум



Како и кај другите цефалоспорини подолгата употреба на цефтриаксон може да резултира со прекумерен раст на не-осетливи микроорганизми како што се ентерококи и *Candida spp.*

Цефтриаксон може да преципитира (да се исталожи) во жолчното кесе и бубрезите, и тоа да се детектира со помош на ултразвук како засенчување (видете го делот 4.8 Несакани дејства). Ова може да се случи кај пациенти на било која возраст, но е многу поверојатно за новороденчиња и мали деца, на кои им се даваат обично поголеми дози цефтриаксон во однос на нивната телесна маса. Кај деца, потребно е да се избегнуваат поголеми дози од 80 mg/килограм телесна тежина - освен во случај кога се работи за менингитис - заради зголемениот ризик од преципитати (талози) во жолчката. Не постои цврст доказ за појава на жолчни камења или акутна холестаза кај деца или доенчиња кои биле лекувани со цефтриаксон, па затоа се препорачува да се применат конзервативни мерки во случај на појава на преципитати од цефтриаксон во жолчното кесе.

Многу ретко е забележан панкреатитис. Ова се појавува кај пациенти со ризик од стаза на жолчката/создавање на талог, како на пример во случај на претходна операција, парентерална исхрана или сериозно нарушување. Не треба да се исклучи веројатноста дека појавата на талози во жолчниот меур за време на лекувањето се поврзани со употребата на цефтриаксон.

Аминогликозидите и цефтриаксон не треба да се мешаат во ист шприц или со растворите за перфузија (видете го делот 6.2). Цефтриаксонот реконструиран со лидокаин не треба никогаш да се користи:

- за интравенска администрација
- кај доенчиња под 30 месеци
- кај пациенти со срцев блок и нарушен срцев ритам
- кај пациенти со сериозна срцева инсуфициенција

Високи интравенски дози (>1 g или ≥ 50 mg/kg телесна тежина) на цефтриаксон треба бавно да се администрираат (во период од минимум 30 минути) со цел да се избегнат високи концентрации во жолчниот меур.

Цефалоспорините имаат тенденција да се абсорбираат на површината на мембраните на црвените крвни зрнца и да дадат лажно позитивен Coombs-ов тест, а понекогаш и слаба хемолитичка анемија. Поради тоа не е исклучена можноста од појава на некои вкрстени реакции со пеницилин.

Евидентирани се случаи на појава на дијареа, колитис и псевдомембранозен колитис поврзани со употребата на цефтриаксон.

Употребата на цефтриаксон треба да се прекине доколку се појави сериозна и/или крвава дијареа за време на лекувањето и да се даде соодветна терапија. Цефтриаксон треба да се употребува со претпазливост кај лица со претходна историја на гастро-интестинални заболувања особено колитис.

Дози поголеми од 1g дадени интрамускулно треба да се администрираат поделени во поединечни дози и на различни места (видете 6.6).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Не се препорачува истовремена употреба на бактериостатски антибиотици бидејќи тие може да го антагонизираат дејството на



бактерицидните антибиотици како што е цефтриаксон, особено кај акутни инфекции пропратени со брзо ширење на микроорганизмите.

Цефтриаксон / пробенецид:

Истовремената употреба на пробенецид (1-2 g/на ден) може да ја инхибира секретацијата на цефтриаксон во жолчниот меур. За разлика од другите цефалоспорини, пробенецидот не ја инхибира тубуларната секретација на цефтриаксонот.

Цефтриаксон /хормонални контрацептивни средства:

Цефтриаксон може да делува негативно врз ефикасноста на хормоналните контрацептивни средства. Се препорачува да се превземаат дополнителни не-хормонални контрацептивни мерки за време на лекувањето и еден месец после лекувањето.

Цефалоспорините имаат тенденција да се абсорбираат на површината на мембраните на црвените крвни зрнца и да дадат лажно позитивен Coombs-ов тест, а понекогаш и слаба хемолитичка анемија. Поради тоа не е исклучена можноста од појава на некои вкрстени реакции со пеницилин.

Тестовите за *галакџиоземија* исто така може да бидат лажно-позитивни за време на администрацијата на цефтриаксон, што може да биде случај и со други антибиотици. Слично, цефтриаксон може да предизвика лажно-позитивна реакција на гликоза во урина. Поради тоа се препорачува да се употребуваат тестови за гликоза базирани на ензимски гликоза оксидаза реакции.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни податоци за употребата на цефтриаксон кај бремени жени. Цефтриаксонот ја преминува плацентата. Проучувањата врз животни не покажале репродукциска токсичност. Поради ограничените искуства, цефтриаксон може да се примени кај бремени жени само ако е тоа неопходно потребно.

Доење

Цефтриаксонот се излачува во ниски концентрации во млекото на жени кои дојат. Потребна е посебна претпазливост доколку цефтриаксон треба да се примени на мајки кои дојат.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Иако не се забележани влијанија врз способноста за возење или ракување со машини, треба да се земе во предвид, можноста од евентуална вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се дефинирани на следниот начин:

- Многу чести: ($\geq 10\%$);
- Чести: ($\geq 1\% - < 10\%$);
- Невообичаени: ($\geq 0.1\% - < 1\%$);



- Ретки: ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$);
- Многу ретки, вклучувајќи изолирани случаи: ($< 0.01\%$)

Инфекции и инфестации

Ретки

Микоза на гениталниот тракт

Суперинфекции предизвикани од не-осетливи микроорганизми

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Ретки

Анемија (вклучувајќи хемолитичка анемија), леукоцитопенија, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија и еозинофилија

Многу ретки

Агранулоцитоза ($< 500/\text{mm}^3$), повеќето после 10 дена од лекувањето или после вкупна доза од 20 g или повеќе.

Нарушување на коагулацијата

Опишано е мало пролонгирање на протромбинското време.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки

Анафилактични или анафилктоидни реакции (видете го делот 4.4

Мерки на претпазливост и посебни предупредувања), треска, треперење, уртикарија.

Нарушувања на нервниот систем

Ретки

Главоболка, вртоглавица

Гастроинтестинални нарушувања

Честии

Дијареја, гадење, стоматитис, глоситис, повраќање

Многу ретки

Псевдомембранозен ентероколитис (видете го делот 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања), панкреатитис и гастроинтестинална хеморагија.

Хепато-билијарни нарушувања

Многу честии

Симптоматско таложење на калциумова сол на цефтриаксон во жолчното кесе/ реверзибила холелитијаза кај деца. Ваквите нарушувања се ретки кај возрасни (види подолу).

Честии

Зголемување на хепаталните ензими



Рейќи

Евидентирани се случаи на ултрасонографски абнормалности во жолчното кесе кај пациенти кои се лекуваат со цефтриаксон; некои од овие пациенти исто така имаа симптоми на заболување на жолчното кесе. Овие абнормални резултати од ултразвучните прегледи биле или ехо без акустична сенка што упатуваат на талог, или ехо со акустична сенка кои можат погрешно да се интерпретираат како камења во жолчката. Хемиската природа на сенките детектирани со ултразвук најчесто е калциумова сол на цефтриаксон. Овие сенки се минливи и реверзибилни после прекинување на лекувањето и воведување на конзервативен третман.

Според тоа, употребата на цефтриаксон треба да се прекине кај пациенти кај кои се појавуваат знаци и симптоми што сугерираат на заболување на жолчната кеса и/или ултразвучни наоди опишани погоре. Ризикот од појава на жолчни талози може да се зголеми доколку лекувањето трае подолго од 14 дена, при проблеми со бубрезите, дехидратација или тотална парентерална исхрана. Постојат изолирани случаи на панкреатитис без востановена причинска врска со употребата на цефтриаксон (видете го делот 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Кожни и поткожни нарушувања

Невообичаени

Егзантема, алергиски дерматитис, исип, пруритус, едема, еритема мултиформе.

Многу рейќи

Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза.

Бубрежни и уринарни нарушувања

Рейќи

Олигурија, зголемување на серумскиот креатинин, талози во бубрезите кај педијатриски пациенти

Многу рейќи

Може да се појави хематурија

Оштри нарушувања и состојби на местото на администрација

Рейќи

Флебитис после интравенска примена. Ова може да се минимизира со бавно инјектирање во период од 2-4 минути.

Интрамускулната администрација на цефтриаксон без лидокаин е болна.

Лабораториски анализи

Може да се појави гликозурија.

Опишани се случаи на фатални реакции со преципитати на цефтриаксон-калциум во белите дробови и бубрезите кај новороденчиња и предвремено родени. Во некои од случаите, биле користени различни сетови за инфузија и во различно време биле администрирани цефтриаксон и раствори што содржат калциум.



4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со парентерални цефалоспорини може да предизвика конвулзии. Освен тоа, врз основа на несаканите ефекти, може да се очекува да се појават и гастроинтестинални симптоми.

Лекување

Не се достапни специфични информации за лекување при предозирање со цефтриаксон. Воглавно терапијата е симптоматска, а во случај на појава на конвулзии треба да се размисли за антиконвулзивна терапија.

Цефтриаксонот не се отстранува по пат на хемодијализа или перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Општи својства

АТС класификација

J01DD04

Механизам на дејство:

Цефтриаксонот има бактерицидно дејство кое произлегува од инхибицијата на синтезата на бактерискиот клеточен ѕид.

Гранични вредности

Во 2002 година NCCLS (Национален комитет на САД за клиничко лабораториски стандарди) ги усвои следните гранични вредности на MIC за цефтриаксонот ($\mu\text{g/ml}$): (Ч-чувствително; С-средно; О-отпорно):

	Ч	С	О
- Enterobacteriaceae	≤ 8	16-32	≥ 64
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp</i> и други не-enterobacteriaceae	≤ 8	16-32	≥ 64
- <i>Staphylococcus spp</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
- <i>Haemophilus spp.</i>	≤ 2		
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25		
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (примерок за менингитис)	≤ 0.5	1	≥ 2
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (примерок за не-менингитис)	≤ 1	2	≥ 4
- <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 1	2	≥ 4

Осетливост

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 агенсот кај некои типови на инфекции е сомнителна.



Видови

Грам позитивни аероби

Staphylococcus spp. Коагулаза негативни

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus spp.

*Streptococcus pyogenes**

Group B Streptococci (вклучително

Streptococcus agalactiae)

*Streptococcus pneumoniae**

Viridans Streptococci

Грам негативни аероби

Citrobacter spp.

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Klebsiella spp.

*Klebsiella pneumoniae**

*Klebsiella oxytoca**

*Moraxella catarrhalis**

Morganella morganii

*Neisseria gonorrhoeae**

*Neisseria meningitidis**

Proteus mirabilis

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

Salmonella spp.

Serratia spp.

Serratia marcescens

Shigella spp.

Средно осетливи

Грам позитивни аероби

*Staphylococcus epidermidis**

Грам негативни аероби

Enterobacter spp.

*Enterobacter aerogenes**

*Enterobacter cloacae**

Отпорни

Грам позитивни аероби

Enterococcus spp.

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes



Метицилин резистентни *Staphylococcus* spp.
Метицилин резистентни *Staphylococcus aureus*

Грам позитивни анаероби

Clostridium difficile

Грам негативни аероби

Aeromonas spp.

Achromobacter spp.

Acinetobacter spp.

Alcaligenes spp.

Flavobacterium spp.

Legionella spp.

Proteus vulgaris

Pseudomonas spp.

Pseudomonas aeruginosa

Анаероби

Bacteroides fragilis.

Bacteroides spp.

Останати

Chlamydia

Mycobacteria

Mycoplasma

Rickettsia spp.

*Клиничка ефикасност била демонстрирана за осетливи изолати во одобрени клинички индикации.

Други информации:

Стафилококи отпорни на метицилин и оксацилин (MRSA) се резистентни на сите засега достапни β -лактамски антибиотици вклучувајќи го и цефтриаксон. Пеницилин резистентниот *Streptococcus pneumoniae* е вкрстено резистентен и на цефалоспорини како што е цефтриаксонот. Соеви на *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli* кои создаваат ESBL (β лактамаза со проширен спектар) може да бидат клинички отпорни на терапија со цефалоспорини и покрај очигледната ин витро чувствителност, и треба да се сметаат како отпорни.

Некои видови на *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella* spp., *Serratia* spp. и *Providencia* spp. создаваат индуцибилни хромозомски енкодирани цефалоспоринази. Индукцијата или стабилната депресија на овие хромозомални бета лактамази за време или пред изложеноста на цефалоспорини резултира со отпорност на сите моментално достапни цефалоспорини. Употребата на цефтриаксон кај инфекции предизвикани од овие патогени треба да се избегнува особено ако постојат други алтернативи.

Отпорност

Цефтриаксонот може да делува против организми кои создаваат некои видови на бета-лактамаза на пример TEM-1. Сепак, тој се инактивира со бета-лактамази кои можат ефикасно да ги хидролизираат цефалоспорините



како што се повеќето бета лактамази со проширен спектар и хромозомални цефалоспориноси како што се ензимите тип AmpC.

Не може да се очекува цефтриаксон да делува на голем број бактерии со протеини што се врзуваат за пеницилин кои имаат намален афинитет за бета-лактамски антибиотици. Отпорноста може исто така да биде посредувана преку бактериска импермеабилност или со ефлукс пумпи за бактериски лекови. Повеќе од еден од овие четири начини на отпорност може да бидат присутни во еден ист организам.

5.2 Фармакокинетика

Абсорпција после интрамускуларна администрација

Биорасположливоста на цефтриаксон после интрамускуларна примена е 100%.

Дистрибуција

Цефтриаксон брзо продира во течностите на ткивата после интравенска примена кадешто- ако се користи препорачаната доза- се постигнуваат бактерицидни концентрации кои траат најмалку 24 часа.

Пенетрација во цереброспинални течности:

Кај деца и новороденчиња дифузијата низ воспалените менинги е просечно 17% од плазма нивото. Тоа е приближно 4 пати повеќе од дифузијата преку не-воспалените менинги. Во цереброспиналната течност концентрациите на цефтриаксонот се $> 1.4 \mu\text{g/ml}$ измерени 24 часа после интравенската примена на цефтриаксон во дози од 50-100 mg/kg.

Кај возрасни пациенти со менингитис со администрирање на 50 mg/kg телесна тежина се постигнуваат концентрации во ликворот кои 2 до 24 часа по примената се неколку пати поголеми од концентрациите кои се минимално потребни за спречување на порастот на повеќето вообичаени причинители на менингитис. По 24 часа концентрацијата во ликворот се намалува на $1 \mu\text{g/ml}$.

Цефтриаксонот брзо поминува во мајчиното млеко и повторно исчезнува со полуживот на елиминација од 12 до 17 часа. Концентрацијата во мајчиното млеко е приближно 3-4% од онаа во мајчиниот серум ($0.5-0.7 \mu\text{g/ml}$ после доза од 1 g).

Поминувањето на цефтриаксонот во мајчиното млеко е од мала клиничка важност особено поради слабата перорална абсорпција на активната супстанција.

Цефтриаксон брзо поминува во крвта на папочната врвца и во амнионската течност. Постигнатите концентрации (приближно $20 \mu\text{g/ml}$ и $15 \mu\text{g/ml}$ соодветно после интравенска доза од 2 g) се веројатно доволно високи за лекување на матерно-фетални инфекции.

Врзување со протеини

Во плазмата цефтриаксонот реверзибилно се сврзува за плазма протеините особено со албуминот; процентот на сврзување се намалува со



зголемување на концентрацијата на цефтриаксон т.е 95% врзан кај концентрации под 100 µg/ml до 85% врзан на 300 µg/ml.

Метаболизам:

Цефтриаксон се трансформира во неактивни метаболити преку интестиналната флора.

Елиминација

Цефтриаксон се излачува како непроменет лек преку бубрезите (60%) и црниот дроб (40%).

Еден до три часа после интравенска примена на 1гр цефтриаксон, неговата концентрација во жолчниот кесе е 600-900 µg/ml. Концентрацијата во ткивата на жолчното кесе изнесува 80 µg/ml.

Посебни група на пациенти

Серумскиот полуживот кај здрави возрасни лица е околу 6 до 9 часа. Новороденчињата од 3 дена имаат серумски полуживот од околу 16 часа, а новороденчиња од 9-30 дена од околу 9 часа.

Кај постари лица над 75 годишна возраст, просечниот полуживот на елиминација е обично 2 до 3 пати подолг отколку кај млади возрасни лица.

Пациенти со терминална бубрежна инсуфициенција имаат значително зголемен серумски полуживот од околу 14 часа. Кај случаи на истовремена бубрежна и хепатална инсуфициенција или пореметувања, серумските концентрации на цефтриаксон мора редовно да се контролираат за да се прилагоди дозата, доколу е тоа потребно.

Кај ин витро проучувањата се покажа дека цефтриаксонот може да го измести билирубинот од серум албуминот. Според тоа, треба да се внимава кога цефтриаксон се зема во предвид за лекување на новороденчиња со жолтица, особено предвремено родени бидејќи постои ризик од билирубинска енцефалопатија. (видете 4.4)

Кај оштетена бубрежна функција секрецијата во жолчното кесе се зголемува; кај оштетена хепатална функција екскрецијата преку бубрезите се зголемува. Во двата случаи полуживотот на елиминација е само малку пролонгиран. Кај пациенти со истовремено оштетена бубрежна и хепатална функција, полуживотот може да се пролонгира.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци кои се засноваат на конвенционални проучувања на акутна токсичност, токсичност на повторени дози, репродукциска токсичност и генотоксичност, не покажуваат друг посебен ризик за човекот од оние кои се претходно разгледани во другите делови на SPC.

За интравенска примена

Лидокаин: видете ги информациите за лидокаински раствори.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експоненси

Нема



6.2 Инкомпатибилности

Растворите на цефтриаксон не треба да се мешаат со други лекови, или да се додаваат во раствори кои содржат други лекови освен кои се наведени во делот 6.6. Особено, цефтриаксон не е компатибилен со раствори кои содржат калциум како што се Хартманов раствор и Рингеров раствор.

Врз основа на стручните извештаи, цефтриаксон не е компатибилен со амсакрин, ванкомицин, флуконазол, аминогликозиди и лабеталол.

6.3 Рок на употреба

Прашок за раствор за инјектирање: 3 години

Реконституиран раствор: треба да се употреби веднаш

6.4 Начин на чување

Прашок за раствор за инјектирање:

Вијалите да се чуваат во надворешното пакување.

Реконституиран раствор:

Хемиска и физичка стабилност е потврдена за 48 часа на температура од 2-8°C и за 24 часа на температура под 25°C.

Од микробиолошка гледна точка реконституираниот раствор треба да се употреби веднаш. Доколу не се употреби веднаш, корисникот ја превзема одговорноста за начинот на чување, но не треба да се чува подолго од 24 часа на температура од 2 до 8°C.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Природа на пакувањето

1 g прашок за раствор за инјектирање: вијала од безбојно стакло хидролитичка класа III Ph. Eur, затворени со халогениран бутил гумен чеп покриен со алуминиумска капа и пластичен штитник.

Содржина на пакувањето

Поединечното пакување содржи 1 вијала.

6.6 Упатство за употреба/пакување

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

За реконституција на LONGACEPH не треба да се употребуваат раствори кои содржат калциум, како што е Рингеров или Хартманов раствор, поради можноста од појава на видливи, нерастворени честички.

За интрамускуларна употреба LONGACEPH 1 g треба се раствори во 3.5 ml 1% раствор на лидокаин хидрохлорид. Растворот треба да се администрира како длабока интрамускулна инјекција. Дозите поголеми од од 1 g треба да се поделат и да се инјектираат на повеќе од едно место.

Растворите со лидокаин не смеат да се администрираат интравенски.



Интравенска инфузија:

1 до 2 g LONGACERH треба да се растворот во 20 до 40 ml во еден од следните раствори за инфузија кои не содржат калциум: натриум хлорид 0,9%, натриум хлорид 0,45% и глукоза 25%, 5 % или 10%, декстран 6% во глукоза 5%, хидроксиетил скроб 6-10% инфузија. Видете ги исто така и информациите во делот 6.2. Инфузијата треба да се прима во временски период од најмалку 30 минути.

Кога се реконституира за интрамускулна или интравенска инјекција, белниот до жолто-портокалов кристален прашок дава светло жолт до окер раствор.

Реконституираните раствори треба визуелно да се проверат. Треба да се употребуваат само бистрите раствори без присуство на видливи честички. Реконституираниот раствор е само за еднакратна употреба и секој неискористен раствор мора да се фрли.

7. ПОДАТОЦИ ЗА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител: Галеника а.д., Батајнички друм б.б. , 11080, Белград, Република Србија.

Носител на одобрението за промет: Галеника а.д. Претставништво-Скопје, „Лермонтова,, бр.3/4-10 1000 Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Август, 2009 год.



[Handwritten signature] 15