

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	П - 6727, 22. 01. 2010
45/ 14.12.09	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TERCEF®
ТЕРЦЕФ

67-9900248/ 22. 01. 2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tercef® 1 g и 2 g powder for solution for injection
Терцеф 1 и 2 g прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в един флакон:
Ceftriaxone sodium екв. 1 g Ceftriaxone
Ceftriaxone sodium екв. 2 g Ceftriaxone

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Описание – почти бял или жълтеникав прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Tercef® се прилага за лечение на тежки инфекции, причинени от чувствителни на Ceftriaxone микроорганизми и когато се налага парентерално лечение (вж. 5.1):

- септицемия
- бактериален менингит
- инфекции на кости или стави
- инфекции на кожата и меките тъкани
- инфекции на дихателните пътища – пневмония
- интраабдоминални инфекции - перитонит, инфекции на жлъчните пътища и гастроинтестиналния тракт - салмонелози, шигелози
- инфекции на бъбреците и пикочните пътища (когато аминокликозидите са неподходящи)
- генитални - мек шанкър (венерична язва), гонорея, сифилис (първичен, вторичен, латентен)
- бактериален ендокардит
- уши-нос-гърло инфекции
- Лаймска болест
- инфекции при болни с имуноен дефицит.

Tercef® е показан за периперативна профилактика при пациенти с висок риск от развитие на тежки постоперативни инфекции (вж. 4.4). В зависимост от оперативния метод и очаквания спектър на патогените, Ceftriaxone трябва да се комбинира с подходящ антиминокробен продукт с допълнителен ефект по отношение на анаеробната флора.

Трябва да се вземат в съображение и данните от националните ръководства за избор на подходящ антибактериален продукт.

Горното отразява индикациите одобрени в една или повече страни. Не задължително всяка индикация да е одобрена във всички страни.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Път и метод на приложение

Tercef[®] прах за инжекционен разтвор може да се прилага интравенозно като директна болусна инжекция или в инфузия или дълбоко интрамускулно, след като се разтвори според указанията, дадени по-долу (вж. 6.6).

Дозата и начина на приложение трябва да се определят в зависимост от тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността на причинителя и възрастта и състоянието на пациента.

Директното интравенозно инжектиране трябва да е с продължителност не по-малка от 2-5 минути. Дози ≥ 50 mg/kg трябва да бъдат прилагани чрез бавна интравенозна инфузия за не по-малко от 30 минути.

Интрамускулният начин на приложение трябва да бъде използван само в изключителни случаи (вж. 4.3) като се направи внимателна преценка на съотношението полза/риск. Интрамускулното приложение по принцип е противопоказно при деца.

При интрамускулно инжектиране трябва да се следват по-долните указания и тези в т. 6.6.

За интрамускулно приложение Tercef[®] прах за инжекционен разтвор се разтваря в разтвор на лидокаин и се инжектира дълбоко в глутеалната мускулатура. Препоръчва се на едно място да се прилага не повече от 1 g Tercef[®]. Максималната дневна доза при интравенозно приложение не бива да надвишава 2 g. Трябва да се вземе под внимание и кратката характеристика на lidocaine hydrochloride 1% p-p.

Обичайни дози:

Възрастни и деца над 12 години с телесно тегло ≥ 50 kg:

Обичайната доза е 1-2 g еднократно дневно (на всеки 24 часа). В случай на тежки инфекции или инфекции причинени от умерено-чувствителни микроорганизми, дозата може да бъде повишена на 4g еднократно дневно, приложена интравенозно.

Новородени (на възраст 0-14 дни):

20-50 mg/kg интравенозно веднъж дневно (на 24-часови интервали).

При тежки инфекции не трябва да се надвишава дневна доза от 50 mg/kg.

За приложение при новородени виж т. 4.4.

Деца (15 дни – 12 години) с телесно тегло < 50 kg:

20-80 mg/kg веднъж дневно интравенозно (на 24-часови интервали).

При тежки инфекции, дневната доза не трябва да надвишава 80 mg/kg, с изключение при лечение на менингит (вж. 4.2).

Деца с тегло 50 kg и повече получават обичайната доза за възрастни веднъж дневно.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчаните дози при пациенти в напреднала възраст са като тези при възрастни – без нужда от корекция.

Специални препоръки за дозиране

Менингит

Лечението започва с 100 mg/kg веднъж дневно – не се превишава дневно. След определяне чувствителността на причинителя дозата може да намалява съответно.



При новородени (0 до 14 дни) дозата не трябва да надвишава 50 mg/kg/24 часа.

Периоперативна профилактика

Обичайната дневна доза цефтриаксон трябва да се приложи 30-90 минути преди хирургичната манипулация. Обикновено е достатъчно едно единично приложение.

Бъбречна недостатъчност

При болни с увредена бъбречна функция не е необходимо коригиране на дозата, ако чернодробната функция е нормална. Само в случаи с напреднала бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс <10 ml/min, дневната доза не трябва да надвишава 2 g дневно при възрастни пациенти.

Чернодробна недостатъчност

При болни с увредена чернодробна функция не е необходимо коригиране на дозата, ако бъбречната функция е нормална.

В случаи на едновременно наличие на тежки бъбречни и чернодробни функционални увреждания е необходимо контролиране на плазмената концентрация на Ceftriaxone през определени интервали и коригиране на дозата съответно за деца и възрастни (вж. 4.4 и 5.2).

Хемодиализа или перитонеална диализа

Тъй като Ceftriaxone се диализира в много малка степен, не е необходимо прилагане на допълнителна доза след диализирането. При такива пациенти е необходимо проследяване на плазмените концентрации на антибиотика и при необходимост корекция на дозата, тъй като степента на елиминиране на медикамента при тези пациенти може да бъде редуцирана. При пациенти на продължителна амбулаторна терапия, Ceftriaxone може да бъде приложен или интравенозно или в случай на диализно асоциирани инфекции може да бъде добавен директно в диализния разтвор (напр. 1-2 g Ceftriaxone в първия диализен разтвор в съответния ден на третирането) (вж. 6.6).

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Ceftriaxone зависи от протичането на заболяването и продължава най-малко 2-3 дни след изчезване на клиничните симптоми или след отрицателно микробиологично изследване. Трябва да се спазват препоръките за дозиране при специални показания.

Трябва да се отбележи, че може да съществуват национални различия в описаните дозови режими.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други цефалоспорици или към някое от помощните вещества на продукта.
- Предходни бързовъзникващи и/или тежки реакции на свръхчувствителност към пеницилин или към други β-лактамни антибиотици.
- Новородени с хипербилирубинемия и недоносени деца не трябва да се лекуват с Ceftriaxone. *In vitro* изследвания са показали, че Ceftriaxone може да измести билирубина от свързването му със серумния албумин и да причини развитие на билирубинова енцефалопатия.
- Ceftriaxone е противопоказан при недоносени деца на коригирано възраст до 41 седмици (гестационна седмица + седмици след раждане) и при новородени с жълтеница, или които имат хипоалбуминемия или хемолитична



защото при тези състояния е възможно да се увреди свързването на билирубина.

- Ceftriaxone е противопоказан при новородени (до 28 дневна възраст), на които им се налага (или се предполага, че ще се налага) лечение с интравенозно приложение на калциеви продукти (вж. 4.4 и 4.8).
- Интрамускулното приложение на Ceftriaxone е противопоказано:
 - при деца под 2 годишна възраст.
 - по време на бременност и лактация.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

При подозирани или доказани инфекции с *Pseudomonas aeruginosa*, трябва да се вземе под внимание наличието на висока степен на резистентност (>60%) към Ceftriaxone в някои Европейски страни (вж. 5.1).

При инфекции причинени от *Pseudomonas aeruginosa* с доказана чувствителност към Ceftriaxone, комбинирането с аминогликозиди е начин за избягване на вторична резистентност.

Преди всеки нов курс на лечение с Tercef[®] пациентът трябва внимателно да бъде разпитан за да се установят предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини или към други бета-лактамни продукти, поради факта, че пациентите свръхчувствителни към тези медикаменти могат да проявят свръхчувствителност и към Ceftriaxone (кръстосана алергия).

Реакциите на свръхчувствителност към Ceftriaxone са по-чести при пациенти с друг тип алергични реакции или бронхиална астма.

Препоръчва се повишено внимание и медицинско наблюдение след първата инжекция при пациенти с алергична диатеза, защото реакциите на свръхчувствителност се развиват по-бързо и протичат по-тежко след интравенозно приложение (вж. 4.8).

Могат да се наблюдават алергични реакции от всички степени на тежест, до анафилактичен шок (вж. 4.8).

При тежко бъбречно увреждане, съчетано с чернодробна недостатъчност се изисква намаляване на обичайната доза (вж. 4.2).

В случай на едновременно увреждане на бъбречната и чернодробна функция, се препоръчва периодичен контрол на серумните концентрации на продукта.

Необходимо е мониториране на бъбречната и чернодробната функция и на хематологичните показатели на регулярни интервали при провеждане на продължително лечение (вж. 4.8).

Всяко приложение на антибиотик може да предизвика свръхрастеж на патогени резистентни на използваното активно вещество. Трябва да се внимава за поява на белези на развиваща се вторична инфекция с такива патогени (включително кандида и гъбички). Вторичните инфекции трябва да се третират по съответния начин (вж. 5.1).

Както всички антибактериални средства, така и Tercef[®] може да промени нормалната чревна флора и да се развие псевдомембранозен колит. За тази диагноза трябва да се мисли при пациенти с появила се диария по време на лечение с Ceftriaxone или след приложението му (вж. 4.8).

Ceftriaxone трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза предхождащо гастро-интестинално заболяване, особено колит.



Ceftriaxone може да преципитира в жлъчния мехур и бъбреците и да стане видим като сянка при изследване с ултразвук (вж. 4.8). Това може да се случи при пациенти във всички възрасти, но е по-вероятно при новородени и малки деца, на които обикновено се прилага висока доза от продукта на базата на телесното тегло. При деца, дози над 80 mg/kg трябва да се избягват – с изключение на лечението на менингит – поради повишен риск от жлъчни преципитати. Няма ясно доказателство за образуване на жлъчни камъни или остър холецистит, развиващи се при деца, лекувани с Ceftriaxone. Препоръчва се преципитатите в жлъчния мехур да се третират консервативно.

In vivo и *in vitro* проучвания са показали, че Ceftriaxone, както и други цефалоспорини може да измести билирубина свързан със серумния албумин. Клиничните данни, установени при новородени са потвърдили тези данни. Поради това лечение с Ceftriaxone не трябва да се провежда при хипербилирубинемични новородени или при такива с хипоалбуминемия или ацидоза при които е възможно да е увредено свързването на билирубина. Особено внимание трябва да се обръща на недоносените деца.

Докладвани са фатални реакции от образуване на цефтриаксон-калциевы преципитати в белите дробове и бъбреците при новородени на възраст под 1 месец. В някои от случаите приложението на Ceftriaxone и калций съдържащите разтвори е извършвано по различно време и в отделни инфузионни линии.

В наличните научни данни няма съобщения за интравенозни преципитати при друг тип пациенти, различни от новородени, които са били третирани с интравенозно приложение на Ceftriaxone и калций съдържащи разтвори или други калций съдържащи продукти. При пациенти от всяка възраст Ceftriaxone не бива да се смесва или прилага едновременно с калций съдържащи разтвори, дори когато се прилагат през отделни инфузионни линии (вж. 4.3, 4.8 и 6.2).

Цефалоспорините като клас медикаменти имат тенденция за абсорбиране върху повърхностната мембрана на еритроцитите и да реагират с антитела насочени срещу медикамента, като предизвикват позитивиране на теста на Coombs и понякога много леко изразена хемолитична анемия. В тази връзка е възможна кръстосана реактивност с пеницилини.

Този продукт съдържа ~70 mg/g натрий. Това е необходимо да се вземе под внимание при пациенти, спазващи диета с ограничаване на натрия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Диуретици

Не е установявано увреждане на бъбречната функция при хора след едновременното приложение на Ceftriaxone с диуретици.

Аминогликозиди

Не се съобщава за повишен риск от ото- и нефротоксичност при едновременно приложение на цефалоспорини и аминогликозиди. Тези продукти трябва да се прилагат по отделно за да се избегне физикохимичната несъвместимост между Ceftriaxone и аминогликозидите.

Бактериостатичните антибиотици, като хлорамфеникол и тетрациклини, могат да антагонизират активността на Ceftriaxone, особено при остри инфекции, съпроводени с бърза пролиферация на микроорганизми. Поради това не се препоръчва едновременната употреба на Ceftriaxone и бактериостатични антибиотици.



Пробененид

Противоположно на други цефалоспорици, пробененид не забавя тубулната секреция на Ceftriaxone. Едновременното приложение на пробененид (1-2 g/дневно) може да инхибира билиарната секреция на Ceftriaxone.

Орални контрацептиви

Ceftriaxone може да повлияе обратимо върху ефективността на хормоналните контрацептиви. Поради това е препоръчително да се предприемат допълнителни нехормонални контрацептивни мерки по време на неговото приложение.

Други

Дисулфирам подобен ефект

Молекулата на Ceftriaxone не съдържа N-methylthio-tetrazole, който би могъл да бъде асоцииран с дисулфирам подобен ефект, получаващ се при прием на алкохол по време на лечение с определени цефалоспорици.

Лабораторни-диагностични тестове

В редки случаи по време на лечение с Ceftriaxone е възможно фалшиво позитивиране на теста на Coombs (вж. 4.4).

По време на лечение е възможно фалшиво позитивиране на реакциите за глюкоза в урината при използване на неензимни методи. Поради това се препоръчва определянето на глюкоза в урината да се извършва чрез ензимен метод.

Ceftriaxone може да предизвика фалшиво позитивни резултати при определяне на галактоза в кръвта.

4.6. Бременност и кърмене

Няма данни от използването на Ceftriaxone при бременни жени. Ceftriaxone преминава плацентарната бариера. Изследванията върху животни не са показали репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Като предпазна мярка Tercef[®] трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка от лекар на съотношението полза/риск, особено по време на първия триместър.

Ceftriaxone се излъчва в ниски концентрации в майчиното мляко. Това налага повишено внимание при прилагането му на кърмещи жени. При кърмачетата може да се появи диария и гъбична инфекция на мукозните мембрани, което може да наложи прекратяване на кърменето. Трябва да се има предвид и възможността за сензибилизация.

Интрамускулно приложение

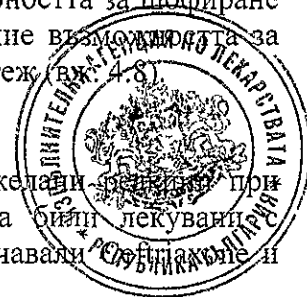
Интрамускулното приложение на Ceftriaxone и лидокаин е противопоказно по време на бременност и лактация (вж. 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tercef[®] не повлиява или повлиява в минимална степен способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се вземе под внимание възможността за поява на някои нежелани реакции, като хипотония и световъртеж (вж. 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Рядко са докладвани тежки и в някои случаи фатални нежелани реакции при недоносени или нормално доносени новородени, които са били лекувани интравенозно прилаган Ceftriaxone и калций. Някои са получавали Ceftriaxone и



калций по различно време и през различни инфузионни линии. Преципитации от цефтриаксон–калциеви соли са наблюдавани в белите дробове и бъбреците на тези деца след смъртта им. Високият риск от преципитации се дължи на малкия кръвен обем при новородените. Освен това, полуживотът на продукта при тях е по-дълъг отколкото при възрастните (вж. 4.3, 4.4, 4.8 и 5.2).

Следните нежелани реакции, които се възстановяват спонтанно или след прекратяване на терапията, са наблюдавани при приложение на Ceftriaxone.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($\geq 1/10\ 000$).

Във всяка група нежеланите реакции са представени в зависимост от тяхната сериозност в понижаващ ред (в началото са най-сериозните).

Нарушения на кръвоносната и лимфна система

Редки

Еозинофилия, левкопения, гранулоцитопения.

Много редки

Агранулоцитоза ($< 500/\text{mm}^3$), предимно след 10 дни лечение и след обща доза от 20 g Ceftriaxone и повече, нарушения на коагулацията, тромбоцитопения, леко удължено протромбиново време, анемия (вкл. хемолитична анемия).

Нарушения на нервната система

Нечести

Главоболне, замаяване, световъртеж.

Стомачно-чревни нарушения

Нечести

Стоматит, глосит, анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, редки фекалии или диария. Тези нежелани реакции обикновено са леки и често отзвучават по време на лечението или след преустановяването му.

Много редки

Псевдомембранозен ентероколит (вж. 4.4).

Ако по време на лечението или след него се появи тежка и персистираща диария, трябва да се предполага развитието на псевдомембранозен колит, който е сериозно, дори живото застрашаващо състояние, най-често предизвикано от *Clostridium difficile*. При диагноза псевдомембранозен колит трябва да се прекрати приложението на антибиотика и да се предприемат необходимите терапевтични мерки: прилагане на повече течности, електролити, протеини и лечение с антибиотичи/химиотерапевтици с клинично доказана ефективност. Антиперисталтичните средства са противопоказни

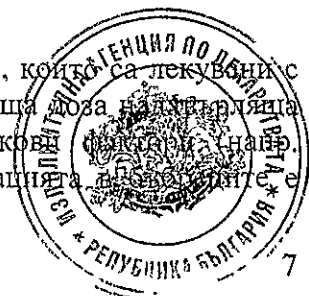
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести

Олигурия, повишение на серумния креатинин.

Редки

Преципитати в бъбреците, предимно при деца над 3 години, които са лекувани с високи дневни дози (80 mg/kg дневно и повече) или при обща доза над 10 g Ceftriaxone, както и при пациенти с няколко рискови фактора (напр. дехидратация и ограничен прием на течности). Преципитацията може да бъде обратима след преустановяване на лечението с Ceftriaxone.



Инфекции и инфестации

Редки

Генитални микози.

Суперинфекции с нечувствителни микроорганизми.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението

Чести

Флебит след интравенозно инжектиране. Появата му може да се сведе до минимум чрез бавно инжектиране в продължение на най-малко 2-5 минути.

Болка на мястото на приложение.

При бързо венозно приложение, може да се наблюдават реакции на непоносимост, като усещане за затопляне и гадене. Това може да се избегне чрез бавно венозно инжектиране (за 2-5 минути).

Болка и уплътняване на тъканите в мястото на инжектиране може да се наблюдават след интрамускулно приложение.

Нарушения на имунната система

Чести

Кожни алергични реакции (дерматит, уртикария, екзантем), пруритус, оток на кожата и ставите.

Редки

Тежки остри реакции на свръхчувствителност, до алергичен шок.

Синдром на Lyell/токсична епидермолиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе.

Тежките остри реакции на свръхчувствителност и анафилактичният шок, изискват незабавно прекратяване на приложението на Ceftriaxone и предприемане на всички необходими реанимационни мерки.

Хепато-билиарни нарушения

Много чести

Симптоматична преципитация на калциеви соли на Ceftriaxone в жлъчния мехур при деца/обратна холелитиаза при деца. Това нарушение е рядко срещано при възрастни (виж по-долу)

Чести

Повишени чернодробни ензими в серума (ASAT, ALAT алкална фосфатаза).

Редки

Панкреатит (възможно причинен от обструкция на жлъчните пътища), повишаване на чернодробните ензими.

Симптоматична преципитация на калциеви соли на Ceftriaxone в жлъчния мехур при възрастни, която изчезва след прекъсване или прекратяване на терапията с Ceftriaxone. Това се наблюдава предимно при пациенти, лекувани с по-високи дози от препоръчваната стандартна доза. В редки случаи преципитацията е придружена с клинични симптоми като болка. В тези случаи се препоръчва симптоматично лечение. Може да се помисли също и за преустановяване на лечението с Ceftriaxone (вж. 4.4).

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случай на предозиране.

Симптоми на интоксикация



Може да се очаква, че характерните симптоми на интоксикация ще съответстват на профила на нежеланите лекарствени реакции.

Наблюдавани са много рядко колики при настъпването на нефропатия или холелитиаза, развили се при лечение с високи дози, използвани по-често и с по-висока скорост от препоръчаните.

Лечение на интоксикация

Експесивни серумни концентрации на Ceftriaxone не могат да бъдат редуцирани чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Няма специфичен антидот. Препоръчват се симптоматични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Общи данни

Фармако-терапевтична група

Трета генерация цефалоспоринил АТС код J01DD04

Начин на действие

Ceftriaxone притежава антибактериална активност, която се дължи на инхибиране на биосинтезата на бактериалната клетъчна мембрана.

Ceftriaxone има висока степен на стабилност в присъствието на β -лактамази, продуцирани от Грам отрицателни и Грам положителни бактерии.

In vitro са наблюдавани синергични ефекти на Ceftriaxone и аминогликозиди върху определени Грам отрицателни бактерии.

Механизъм на резистентност

Ceftriaxone е активен срещу организми произвеждащи някои типове β -лактамази, като например TEM-1.

Въпреки това той се инактивира от β -лактамази, които могат ефективно да хидролизират цефалоспорините, като например много от β -лактамазите с широк спектър и хромозомните цефалоспоринази, като ензимите от тип AmpC. Не може да се очаква Ceftriaxone да е активен срещу повечето бактерии с пеницилин свързващи протеини, които намаляват афинитета на бета-лактамните продукти. Резистентност може също така да бъде медирана чрез бактериална непропускливост или чрез бактериалните помпи за лекарствен ефлукс. Повече от една от тези четири причини за резистентност може да е налична в един организъм.

Норми

Клиничните норми на MIC за разделяне на чувствителни (S) патогени от резистентни (R) патогени според EUCAST са:

- *Enterobacteriaceae*: $S \leq 1$ mg/l и $R > 2$ mg/l
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 0.12$ mg/l и $R > 0.12$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoea*: $S \leq 0.12$ mg/l и $R > 0.12$ mg/l
- *Neisseria meningitidis*: $S \leq 0.12$ mg/l и $R > 0.12$ mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: $S \leq 0.5$ mg/l и $R > 0.5$ mg/l
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0.5$ mg/l и $R > 2$ mg/l
- Несвързани с определени щамове норми: $S \leq 1$ mg/l и $R > 2$ mg/l

Чувствителност



Преобладаването на придобита резистентност може да варира географски и във времето за определени щамове, поради което е желателно ползването на локалните данни, особено при третиране на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от медикамента поне при няколко типа инфекции е дискутабилна.

Антибактериалният спектър на Ceftriaxone включва:

Обичайно чувствителни микроорганизми

Gram положителни аероби

*Staphylococcus aureus** (MSSA)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus bovis

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae**

Gram положителни анаероби

Peptococcus niger

Peptostreptococcus spp.

Gram отрицателни аероби

*Citrobacter koseri*¹

*Escherichia coli**¹

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

*Klebsiella pneumoniae**¹

*Klebsiella oxytoca**¹

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii*¹

*Neisseria meningitidis**

*Proteus mirabilis**¹

*Proteus vulgaris*¹

Providencia spp.¹

Salmonella spp.¹

Serratia spp.¹

Shigella spp.

Микроорганизми с възможна придобита резистентност

Gram положителни аероби

*Staphylococcus epidermidis**^{\$} (MSSE)

Gram отрицателни аероби

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter spp.^{1,3}

Pseudomonas aeruginosa^{\$2}

Микроорганизми с вродена резистентност

Gram положителни аероби

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes



Staphylococcus aureus MRSA
Staphylococcus epidermidis MRSE

Gram положителни анаероби
Clostridium difficile

Gram отрицателни аероби
Acinetobacter spp.
Achromobacter spp.
Aeromonas spp.
Alcaligenes spp.
Flavobacterium spp.
Legionella gormanii

Gram отрицателни анаероби
Bacteroides spp.

Други
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycobacterium spp.
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.
Ureaplasma urealyticum

[‡] Клинична ефективност е установена за чувствителни щамове при одобрените клинични показания.

[§] Микроорганизми с естествено променяща се чувствителност

¹ Някои щамове продуцират хромозомно-кодирани цефалоспориноми и ESBLs (extended spectrum beta-lactamases) като по този начин са клинично резистентни към цефалоспориномите.

² При подозирана или доказана *Pseudomonas* инфекция е необходимо да се комбинира с аминогликозиди.

³ Клинична ефективност е установена за чувствителни щамове на *Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes* при одобрените клинични показания.

5.2. Фармакокинетични свойства

Ceftriaxone е цефалоспорин за парентерално приложение.

След доза от 1-2 g, неговите концентрации са показали нива над MIC стойности за повечето инфекциозни причинители в продължение на повече от 24 часа, в повече от 60 различни тъкани (включително бели дробове, сърце, жлъчни пътища, черен дроб, тонзили, средно ухо, назална мукоза, кости) и в много тъканни течности (включително cerebro-спинална течност, плеврална течност, както и простатна и синовиална течност).

Абсорбция

След интрамускулно приложение Ceftriaxone се абсорбира напълно, като се установяват максимални плазмени концентрации (около 80 mg/l) между 2 и 5 час след дозирането.

Разпределение



Ceftriaxone прониква добре в различните компартименти и също така преминава плацентарната бариера. Средният обем на разпределение при здрави възрастни хора е 0.13 l/kg.

Ceftriaxone се свързва обратимо с албумина. Свързването е 95% при плазмени концентрации по-ниски от 100 mg/l, като процента на свързване намалява с повишаване на концентрациите (до 85% при плазмени концентрации на Ceftriaxone от 300 µg/ml).

Серумни нива

След интравенозна инфузия на 1 g Ceftriaxone за 30 минути, серумните нива непосредствено след прекъсване на инфузионния процес са били 123.2 µg/ml и 94.81, 57.8, 20.2 и 4.6 µg/ml, съответно на 1.5, 4, 12 и 24 час след началото на инфузията.

След интрамускулно инжектиране на 1 g Ceftriaxone, измерената серумна концентрация е била 79.2 µg/ml след 1.5 часа, след което 58.2, 35.5 и 7.8 µg/ml, съответно на 4, 12 и 24 час след инжектирането.

Ceftriaxone преминава през възпалените менинги на новородени, кърмачета и деца. В цереброспиналната течност пикови концентрации от 18 mg/l са достигани след 50-100 mg/kg интравенозна доза за около 4 часа. При възрастни пациенти с менингит, терапевтични концентрации са достигани в рамките на 2-24 часа с доза от 50 mg/kg.

Ceftriaxone преминава през плацентата и се екскретира в човешкото мляко в ниски концентрации.

Биотрансформация

Ceftriaxone не се подлага на системен метаболизъм, но се разрушава от бактериите в тънките черва.

Елиминиране

В дозовия интервал от 0.15 до 3 g, стойностите на полуживота му са от 6 до 9 часа, тоталният плазмен клирънс е от 0.6 до 1.4 l/h и бъбречния клирънс е от 0.3 до 0.7 l/h. 50-60% от Ceftriaxone се елиминират в урината като непроменено активно вещество, докато останалата част се екскретира чрез жлъчката във фецеса, като микробиологично неактивни метаболити.

Ceftriaxone се концентрира в урината. Уринните концентрации са 5-10 пъти по-високи отколкото тези установени в плазмата.

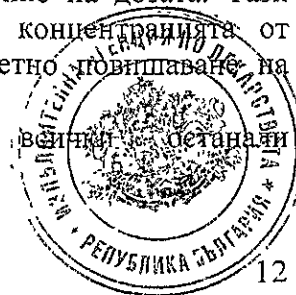
Ceftriaxone не може да бъде отстранен чрез диализа. Това се отнася както за хемодиализа, така и за перитонеална диализа.

Уринната екскреция става чрез гломерулна филтрация. Не се извършва тубулна секреция. Поради тази причина, не може да се очаква повишаване на серумните нива при едновременно приложение на пробенецид, и това действително не е установявано, дори при високи дози, като напр. 1-2 g пробенецид.

Нелинейност

Фармакокинетиката на Ceftriaxone е нелинейна по отношение на дозата. Тази нелинейност се обяснява чрез зависимо намаляване на концентрацията от свързването с плазмените протеини, което води до съответно повишаване на разпределението и на елиминирането.

С изключение на елиминационния полуживот, всички останали фармакокинетични параметри са дозозависими.



Повторни дози от 0.5 до 2 g водят до 15%-36% акумулиране над стойностите при еднократна доза.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст (над 75 години)

Плазменният елиминационен полуживот на Ceftriaxone е увеличен около 2-3 пъти в сравнение с по-младите пациенти.

Фармакокинетика при специални клинични състояния

В първата седмица от живота, 80% от дозата се екскретира в урината; през първият месец това намалява до нива близки до тези на възрастните. При новородени на възраст под 8 дни, средният елиминационен полуживот обикновено е два до три пъти по-дълъг в сравнение с този при възрастни.

Пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Пациентите с увредена бъбречна функция имат увеличена екскреция на Ceftriaxone в жлъчката. Пациентите с увредена чернодробна функция имат увеличена бъбречна екскреция на Ceftriaxone. Плазменният елиминационен полуживот на Ceftriaxone почти не е увеличен в тези групи пациенти. Пациенти с увредена едновременно бъбречна и чернодробна функция могат да имат увеличен плазмен елиминационен полуживот.

В случай на терминална бъбречна недостатъчност, полуживотът е подчертано по-голям и достига почти 14 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на Ceftriaxone е ниска и сравнима с тази на другите цефалоспорини.

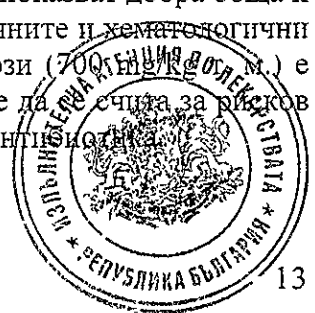
Стойностите на LD 50 са зависими от вида и пола на експерименталните животни и от начина на прилагане (табл. 1).

Табл.1 Остра токсичност (LD 50) на Ceftriaxone

Вид на животните	Пол	Начин на въвеждане	LD 50 в mg/kg т.м.
мишки	мъжки	i.v.	1840
плъхове	женски	i.v.	2150
плъхове	мъжки и женски	i.v.	2240
зайци (бели)		i.v.	240
зайци (бели)		s.c.	>5000

Ceftriaxone не е нефротоксичен, не притежава ембриотоксичен тератогенен и мутагенен потенциал.

Той е добре поносим, както локално и общо, така и след многократна доза. Изследвания върху плъхове, кучета и маймуни след многократно третиране с терапевтични и субтоксични дози (от 25 до 700 mg/kg т. м.) показват добра обща и локална поносимост, слаби и обратими промени в биохимичните и хематологични параметри. У маймуни, третирани 26 седмици с високи дози (700 mg/kg т. м.) е установена различна степен на нефропатия, но това не може да се счита за рисков фактор за хора, поради ниските плазмени концентрации на антибиотика.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Tercef[®] не съдържа помощни вещества.

6.2. Несъвместимости

Ceftriaxone е несъвместим с калций-съдържащи разтвори като Ringer и Hartman. Несъвместим е с амсакрин, ванкомицин, аминогликозиди, флуконазол, лабеталол. Поради възможна физико-химична несъвместимост, Tercef[®] не трябва да се смесва или прибавя към разтвори, съдържащи други антимикробни лекарствени вещества или инфузионни разтвори, освен посочените в "Дозировка и начин на приложение".

6.3. Срок на годност

Три (3) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C!

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

Разтворите на Tercef[®] са бистри с характерен светло жълт до кехлибарен цвят в зависимост от концентрацията, което не е свързано с активността, ефективността и поносимостта им и запазват стабилността си в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник (2-8°C).

Желателно е разтворите да се апликират веднага след приготвянето им.

6.5. Данни за опаковката

Безцветни стъклени флакони 30 ml по 1 g, по 5 флакона в картонена кутия

Безцветни стъклени флакони 30 ml по 2 g, по 5 флакона в картонена кутия

6.6. Препоръки при употреба

По лекарско предписание!

При липса на алергична анамнеза се прави скарификационна кожна проба с разтвор от продукта. При анамнестични данни за алергия като начало се извършва епикутанна проба и ако тя е отрицателна се пристъпва към скарификационна проба. Пробите се отчитат след 30 минути.

Интрамускулните инжекции на Tercef[®] без лидокаин са болезнени. При употреба на разтворител лидокаин, задължително трябва да се направи проба за свръхчувствителност към него.

Недопустимо е лидокаиновите разтвори на Tercef[®] да се прилагат интравенозно!

Препоръчва се винаги след убощаване при интрамускулни инжекции да се изтегли буталото на спринцовката (не трябва да се появява кръв), за да е сигурно, че иглата не е засегнала кръвоносен съд.

Препоръчва се да се употребяват прясно приготвени разтвори.

Начин на приготвяне

За интрамускулна инжекция 1 g и 2 g Tercef[®] се разтварят в 3,6 ml и съответно 7,2 ml 1%-ен разтвор на лидокаин (концентрация 250 mg/ml Ceftriaxone). Преди употреба е да се изпита предварително чувствителността на пациента към лидокаин. Интрамускулната инжекция на разтворите с вода за инжекции е болезнена. Ако е



необходимо могат да се прилагат и по-разредени разтвори. Апликацията се извършва дълбоко интраглютеално. Препоръчва се на едно място да се прилага не повече от 1 g Tercef[®].

Приготвените с лидокаин разтвори на Tercef[®] за интрамускулно приложение не се прилагат интравенозно!

За директна интравенозна инжекция 1 g и 2 g Tercef[®] се разтварят съответно в 9,6 ml и 19,2 ml стерилна двойно дестилирана вода (концентрация 100 mg/ml Ceftriaxone). Времето за инжектиране е 2-5 минути.

За кратка интравенозна инфузия 1 g и 2 g Tercef[®] се разтварят както за директна интравенозна инжекция и се разреждат до концентрация 10 mg/ml Ceftriaxone съответно в 90 ml и 180 ml разтворител. Подходящи разтворители за интравенозна инфузия са вода за инжекции, 0,9 % разтвор на натриев хлорид, 5 % разтвор на глюкоза, 10 % разтвор на глюкоза, 5 % разтвор на левулоза.

Продължителността на инфузията е 15-30 минути.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис"ЕАД

ул." Атанас Дуков"№ 29

1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tercef[®] 1 g - МА №: П-10085; Рег. № 9900248

Tercef[®] 2 g - МА №: П-10086; Рег. № 9900247

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tercef[®] 1 g - 16.08.1999 год.

Tercef[®] 2 g - 11.08.1999 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май 2009 г.

