

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftriaxon AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ceftriaxon AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Każda fiolka zawiera 1 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci ceftriaksonu sodowego.
Każda fiolka zawiera około 82,8 mg (3,6 mmol) sodu.

Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Każda fiolka zawiera 2 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci ceftriaksonu sodowego.
Każda fiolka zawiera około 165,6 mg (7,2 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

pH i osmolalność:

Ceftriaxon AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Rozpuszczalnik	pH	Osmolalność (mOsm/kg)
3,5 ml 1% lidokainy	6,79	1027
10 ml wody do wstrzykiwań	6,83	385
10 ml wody do wstrzykiwań + 10 ml wody do wstrzykiwań	6,77	213

Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Rozpuszczalnik	pH	Osmolalność (mOsm/kg)
3,5 ml 1% lidokainy	6,79	1027
10 ml wody do wstrzykiwań	6,83	385
10 ml wody do wstrzykiwań + 10 ml wody do wstrzykiwań	6,77	213

Proszek o barwie prawie białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ceftriaxon AptaPharma jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych o czasie (od urodzenia):

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- pozaszpitalne zapalenie płuc,
- szpitalne zapalenie płuc,
- ostre zapalenia ucha środkowego,

- zakażenia w obrębie jamy brzusznej,
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),
- zakażenia kości i stawów,
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- rzeżączka,
- kiła,
- bakteryjne zapalenie wsierdzia.

Ceftriaxon AptaPharma można stosować:

- w leczeniu zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych,
- w leczeniu rozsianej postaci boreliozy [wczesnej (stadium II) i późnej (stadium III)] u dorosłych i dzieci, w tym noworodków w wieku od 15. dnia życia,
- w przedoperacyjnym zapobieganiu zakażeniom miejsc operowanych,
- w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym,
- w leczeniu pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi wyżej, lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Produkt Ceftriaxon AptaPharma należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy spektrum jego działania nie obejmuje wszystkich bakterii, które mogą wywoływać dane zakażenie (patrz punkt 4.4).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od ciężkości, wrażliwości, umiejscowienia i rodzaju zakażenia, jak również od wieku oraz czynności wątroby i nerek danego pacjenta.

Dawki zalecane w tabelach poniżej są zwykle zalecanymi dawkami w tych wskazaniach.

W szczególnie ciężkich przypadkach należy rozważyć zastosowanie dawek z górnej granicy zalecanego zakresu.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg)

Dawka ceftriaksonu*	Częstość podawania**	Wskazania do stosowania
Od 1 do 2 g	Raz na dobę	Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
		Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
2 g	Raz na dobę	Szpitalne zapalenie płuc
		Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
		Zakażenia kości i stawów
Od 2 do 4 g	Raz na dobę	Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
		Bakteryjne zapalenie wsierdzia
		Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawek z górnej granicy zalecanego zakresu.

** Podawanie dwa razy na dobę (co 12 godzin) można rozważyć, jeśli podawane są dawki większe niż 2 g na dobę.

Wskazania do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenia ucha środkowego

Ceftriaxon AptaPharma można podać domięśniowo w pojedynczej dawce 1 do 2 g. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy pacjent jest ciężko chory lub poprzednie leczenie nie przynosi poprawy, Ceftriaxon AptaPharma może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 1 do 2 g na dobę przez 3 dni.

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych

2 g w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Rzeżączka

500 mg w pojedynczej dawce domięśniowej.

Kiła

Zwykle zalecana dawka to od 500 mg do 1 g raz na dobę, zwiększona w kile układu nerwowego do 2 g raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Rozsiana postać boreliozy z Lyme [wczesna (stadium II) i późna (stadium III)]

2 g raz na dobę przez 14-21 dni. Zaleca się różny czas trwania leczenia i należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Dzieci i młodzież

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku od 15. dnia do 12 lat (<50 kg)

U dzieci o masie ciała 50 kg i więcej należy stosować zwykłą dawkę dla dorosłych.

Dawka ceftriaksonu*	Częstość podawania*	Wskazania do stosowania
Od 50 do 80 mg/kg mc.	Raz na dobę	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
Od 50 do 100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g)	Raz na dobę	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
		Zakażenia kości i stawów
		Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
Od 80 do 100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie wsierdzia

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnej granicy zalecanego zakresu.

** Podawanie dwa razy na dobę (co 12 godzin) można rozważyć, jeśli podawane są dawki większe niż 2 g na dobę.

Wskazania do stosowania u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku od 15. dnia do 12 lat (<50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenia ucha środkowego

W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać Ceftriaxon AptaPharma w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy dziecko jest ciężko chore lub początkowe leczenie nie przynosi poprawy, Ceftriaxon AptaPharma może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 50 mg/kg mc. na dobę przez 3 dni.

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych

Od 50 do 80 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Kiła

Zwykle zalecana dawka to od 75 do 100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g) raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Rozsiana postać boreliozy [wczesna (stadium II) i późna (stadium III)]

Od 50 do 80 mg/kg mc. raz na dobę przez 14-21 dni. Zaleca się różny czas trwania leczenia; należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Noworodki w wieku 0-14 dni

Ceftriaxon AptaPharma jest przeciwwskazany u wcześniaków w wieku do 41 tygodni licząc od daty ostatniej miesiączki (wiek ciążowy + wiek chronologiczny).

Dawka ceftriaksonu*	Częstość podawania	Wskazania do stosowania
Od 20 do 50 mg/kg mc.	Raz na dobę	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
		Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
		Zakażenia kości i stawów
		Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
50 mg/kg mc.	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
		Bakteryjne zapalenie wsierdzia

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnej granicy zalecanego zakresu.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg/kg mc.

Wskazania do stosowania u noworodków w wieku 0-14 dni, które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać ceftriakson w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc.

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych

Od 20 do 50 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Kiła

Zwykle zalecana dawka to 50 mg/kg mc. raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia jest różny w zależności od przebiegu choroby. Zgodnie z ogólnymi zasadami antybiotykoterapii, podawanie ceftriaksonu należy kontynuować przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki u pacjenta lub potwierdzeniu eradykacji bakterii.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki zalecanej dla dorosłych pod warunkiem zadowalającej czynności wątroby i nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawki w lekkich lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby pod warunkiem, że czynność nerek nie jest zaburzona.

Nie ma danych z badań dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki ceftriaksonu pod warunkiem, że czynność wątroby nie jest zaburzona. Tylko w przedterminalnej fazie niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) dawka ceftriaksonu nie powinna być większa niż 2 g na dobę.

U pacjentów dializowanych nie ma konieczności stosowania dawek uzupełniających po dializie. Ceftriakson nie jest usuwany podczas hemodializy ani dializy otrzewnowej. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności zarówno nerek, jak i wątroby, zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Produkt Ceftriaxon AptaPharma można podawać w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut (zalecany sposób podania) lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym 5 minut. Dożylnie wstrzyknięcie w sposób przerywany w czasie dłuższym niż 5 minut należy wykonać najlepiej w duże żyły. U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 12 lat dawki dożylnie wynoszące 50 mg/kg mc. lub więcej należy podawać w postaci infuzji.

U noworodków dawki dożylnie należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć ryzyko encefalopatii bilirubinowej (patrz punkty 4.3 i 4.4). Podawanie domięśniowe należy rozważyć wtedy, gdy podanie dożylnie nie jest możliwe lub jest mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie.

Ceftriakson jest przeciwwskazany u noworodków (w wieku ≤ 28 dni), u których jest konieczne (lub oczekuje się, że będzie konieczne) dożylnie leczenie roztworami zawierającymi wapń, w tym ciągłymi infuzjami zawierającymi wapń, takimi jak roztwory do żywienia pozajelitowego, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolkach ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić w razie zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego. W związku z tym ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.3, 4.4 i 6.2).

W celu przedoperacyjnego zapobiegania zakażeniom miejsca operowanego, ceftriakson należy podać 30-90 minut przed zabiegiem chirurgicznym.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie domięśniowe

Produkt Ceftriaxon AptaPharma można podawać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać na odpowiednią głębokość w obrębie względnie dużego mięśnia i nie podawać w jedno miejsce więcej niż 1 g.

Nigdy nie podawać dożylnie roztworów, w których zastosowano jako rozpuszczalnik roztwór lidokainy (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla lidokainy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ceftriakson, na jakąkolwiek inną cefalosporynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Ciężka reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy) w wywiadzie.

Ceftriakson jest przeciwwskazany u:

- wcześniaków w wieku do 41 tygodni licząc od ostatniej miesiączki (wiek ciąży + wiek chronologiczny)*;
- noworodków urodzonych o czasie (w wieku do 28 dni):
 - z hiperbilirubinemią, żółtaczką lub z hipoalbuminemią lub kwasicią, ponieważ są to stany, w których wiązanie bilirubiny jest najprawdopodobniej zaburzone*;
 - u których jest konieczne (lub oczekuje się, że będzie konieczne) dożylne leczenie preparatami wapnia lub infuzjami zawierającymi wapń, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.2).

*Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson może wypierać bilirubinę z jej miejsc wiązania z albuminami surowicy, stwarzając w ten sposób potencjalne ryzyko encefalopatii bilirubinowej u tych pacjentów.

Przed domięśniowym wstrzyknięciem ceftriaksonu rozpuszczonego w roztworze lidokainy należy upewnić się, że pacjenta nie dotyczą przeciwwskazania do stosowania lidokainy (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z informacjami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla lidokainy, zwłaszcza dotyczącymi przeciwwskazań.

Roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, obserwowano ciężkie i niekiedy prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać leczenie ceftriaksonem i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy pacjent nie przebył w przeszłości ciężkiej reakcji nadwrażliwości na ceftriakson, inne cefalosporyny lub jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ceftriaksonu u pacjentów z nieciężką reakcją nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie.

W związku z leczeniem ceftriaksonem obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry [zespół Stevensa i Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) i reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)], które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, jednakże częstość występowania tych działań nie jest znana (patrz punkt 4.8).

Interakcja z produktami zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach u wcześniaków i urodzonych o czasie noworodków w pierwszym miesiącu życia. Co najmniej jedno z nich otrzymywało ceftriakson i wapń w różnym czasie i przez różne zestawy do podawania dożylnego. W dostępnych danych naukowych nie ma potwierdzonych doniesień o wewnątrznaczyniowych strąkach u pacjentów innych niż noworodki, leczonych ceftriaksonem i roztworami zawierającymi wapń lub innymi produktami zawierającymi wapń. W badaniach *in vitro* wykazano, że u noworodków występuje zwiększone, w porównaniu do innych grup wiekowych, ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu.

U pacjentów, niezależnie od wieku, nie wolno mieszać ani podawać ceftriaksonu jednocześnie z roztworami do podawania dożylnego zawierającymi wapń, nawet jeśli stosuje się różne linie infuzyjne lub podaje się w różne miejsca. Jednak w celu uniknięcia wytrącenia osadu, u pacjentów w wieku powyżej 28 dni ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli linie infuzyjne są wkłute w różne miejsca lub są wymienione, lub pomiędzy infuzjami zostaną starannie przepłukane fizjologicznym roztworem soli. Jeśli u pacjentów konieczne jest podawanie w ciągłej infuzji zawierających wapń roztworów do całkowitego żywienia pozajelitowego (ang. *total parenteral nutrition*, TPN), osoba z fachowego personelu medycznego może rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia przeciwbakteryjnego, które nie wiążą się z takim ryzykiem wytrącenia się osadu. Jeżeli zastosowanie ceftriaksonu u pacjentów, u których konieczne jest ciągłe żywienie

pozajelitowe, zostanie uznane za niezbędne, ceftriakson i roztwory do TPN można podawać jednocześnie, ale przez różne linie infuzyjne wkłute w różne miejsca. Inną możliwością to przerwanie podawania TPN na czas infuzji ceftriaksonu i przepłukanie linii infuzyjnej pomiędzy podaniem roztworów (patrz punkty 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ceftriaksonu u noworodków, niemowląt i dzieci określono dla schematów dawkowania opisanych w punkcie „Dawkowanie i sposób podawania“ (patrz punkt 4.2). Badania wykazały, że ceftriakson, podobnie jak niektóre inne cefalosporyny, może wypierać bilirubinę z miejsc wiązania z albuminami surowicy.

Ceftriakson przeciwwskazany u wcześniaków oraz donoszonych noworodków, u których występuje ryzyko encefalopatii bilirubinowej (patrz punkt 4.3).

Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna

Obserwowano przypadki autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących antybiotyki z grupy cefalosporyn, w tym ceftriakson (patrz punkt 4.8). Obserwowano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w tym zakończone zgonem, podczas leczenia produktem Ceftriaxon AptaPharma, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Jeżeli podczas leczenia ceftriaksonem u pacjenta wystąpi niedokrwistość, należy wziąć pod uwagę możliwość niedokrwistości związanej z cefalosporyną i przerwać leczenie ceftriaksonem do czasu określenia etiologii niedokrwistości.

Długotrwałe leczenie

W trakcie długotrwałego leczenia należy regularnie oznaczać morfologię krwi.

Zapalenie jelita grubego i(lub) nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Obserwowano występowanie zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych, podczas stosowaniu niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych, także ceftriaksonu. Może ono mieć przebieg od postaci łagodnej do zagrażającej życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów z biegunką, która wystąpiła podczas lub po zakończeniu stosowania ceftriaksonu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftriaksonem i zastosowanie specyficznego leczenia na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwbakteryjnych, może dojść do nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami.

Ciężka niewydolność nerek i wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i wątroby zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia wyników testów serologicznych

Ceftriakson może wpływać na wyniki testu Coombsa, bowiem może spowodować fałszywie dodatni wynik testu. Ceftriakson może też spowodować fałszywie dodatni wynik testu na galaktozemię (patrz punkt 4.8).

Nieenzymatyczne metody oznaczania glukozy w moczu mogą dać fałszywie dodatnie wyniki. Podczas leczenia ceftriaksonem zawartość glukozy w moczu należy oznaczać metodami enzymatycznymi (patrz punkt 4.8).

Obecność ceftriaksonu może fałszywie zaniżać poziom glukozy we krwi podczas niektórych badań diagnostycznych. Należy zapoznać się z instrukcją obsługi każdego stosowanego systemu. W razie potrzeby, należy zastosować alternatywne metody badania.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ceftriakson ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego i może nie być odpowiedni do stosowania w monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że zidentyfikowany został drobnoustroj odpowiedzialny za zakażenie (patrz punkt 4.2). W zakażeniu kilkoma drobnoustrojami, gdy wśród podejrzewanych drobnoustrojów są oporne na ceftriakson, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego antybiotyku.

Stosowanie lidokainy

Jeżeli jako rozpuszczalnik stosowany jest roztwór lidokainy, otrzymany roztwór ceftriaksonu może być użyty tylko do wstrzyknięć domięśniowych. Przed użyciem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia i inne istotne informacje wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy (patrz punkt 4.3). Roztworów zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

Kamica żółciowa

W razie zaobserwowania cieni w badaniu USG, należy wziąć pod uwagę możliwość wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu. W badaniach USG pęcherzyka żółciowego uwidoczniono cienie omyłkowo wzięte za kamienie żółciowe, które były obserwowane częściej podczas stosowania ceftriaksonu w dawkach 1 g na dobę i większych. Szczególną ostrożność należy zachować u dzieci i młodzieży. Takie strąty zanikają po zakończeniu leczenia ceftriaksonem. Rzadko strąty soli wapniowej ceftriaksonu powodują objawy. Jeśli wystąpią objawy, zaleca się leczenie zachowawcze, niechirurgiczne, a lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia ceftriaksonem na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta (patrz punkt 4.8).

Zastój żółci

U pacjentów leczonych ceftriaksonem obserwowano przypadki zapalenia trzustki, spowodowane prawdopodobnie niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów występowały czynniki ryzyka zastoju żółci i powstawania szlamu żółciowego, np. przebyte poważne leczenie, ciężka choroba i całkowite żywienie pozajelitowe. Nie można wykluczyć, że ceftriakson jest czynnikiem wyzwalającym lub sprzyjającym powstawaniu osadów żółciowych.

Kamica nerkowa

Obserwowano przypadki kamicy nerkowej, która ustępowała po przerwaniu leczenia ceftriaksonem (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy, należy przeprowadzić badanie USG. Stosowanie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie lub z hiperkalcjurią powinno być rozważone przez lekarza na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Reakcja Jarischa-Herxheimera

U niektórych pacjentów z zakażeniem wywołanym krętkami, krótko po rozpoczęciu leczenia ceftriaksonem może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera. Reakcja ta zwykle ma przebieg samoograniczający się lub można ją leczyć objawowo. W razie wystąpienia takiej reakcji nie należy odstawiać antybiotykoterapii.

Encefalopatia

W związku ze stosowaniem ceftriaksonu notowano przypadki encefalopatii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) lub z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli podejrzewa się, że występujące objawy encefalopatii (np. obniżenie poziomu świadomości, zmiany w stanie psychicznym, mioklonie, drgawki) są związane ze stosowaniem ceftriaksonu, należy rozważyć odstawienie ceftriaksonu.

Sód

Ceftriaxon AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Ten produkt leczniczy zawiera 82,8 mg sodu w dawce 1,0 g, co stanowi 4,15% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Ten produkt leczniczy zawiera 165,6 mg sodu w dawce 2,0 g, co stanowi 8,3% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna do rekonstrukcji produktu Ceftriaxon AptaPharma ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu może wystąpić także w razie zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego. Ceftriaksonu nie wolno podawać jednocześnie przez łącznik typu Y z zawierającymi wapń

roztworami dożylnymi, w tym zawierającymi wapń infuzjami dożylnymi do żywienia pozajelitowego. Jednakże u pacjentów innych niż noworodki ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli linie infuzyjne zostaną starannie przepłukane pomiędzy infuzjami odpowiednim, zgodnym farmaceutycznie roztworem. W badaniach *in vitro* na osoczu uzyskanym od dorosłych oraz z krwi pępowinowej noworodków wykazano, że noworodki są narażone na zwiększone ryzyko wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych może nasilać antagonistyczne działanie wobec witaminy K i zwiększać ryzyko krwawienia. Zaleca się częste monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego INR (ang. *International Normalized Ratio*) oraz odpowiednie dostosowanie dawki antagonisty witaminy K do jego wartości zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Istnieją sprzeczne dowody na temat ryzyka nasilenia toksycznego działania antybiotyków aminoglikozydowych na nerki podczas podawania w skojarzeniu z cefalosporynami. W takich przypadkach należy stosować zalecane w praktyce klinicznej monitorowanie stężenia danego aminoglikozydu (i czynności nerek).

W badaniu *in vitro* zaobserwowano antagonistyczne działanie podczas stosowania skojarzenia chloramfenikolu z ceftriaksonem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Nie ma żadnych doniesień na temat interakcji pomiędzy ceftriaksonem a doustnymi produktami zawierającymi wapń ani pomiędzy ceftriaksonem podawanym domięśniowo a produktami zawierającymi wapń (dożylnymi lub doustnymi).

U pacjentów leczonych ceftriaksonem test Coombsa może dać wynik fałszywie dodatni.

Ceftriakson, podobnie jak inne antybiotyki, może spowodować fałszywie dodatni wynik testu na galaktozemię.

Podobnie, nieenzymatyczne metody oznaczania zawartości glukozy w moczu mogą dać fałszywie dodatnie wyniki. Z tego powodu podczas leczenia ceftriaksonem stężenie glukozy w moczu należy oznaczać metodą enzymatyczną.

Nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek po jednoczesnym podawaniu dużych dawek ceftriaksonu i silnych leków moczopędnych (np. furosemidu).

Jednoczesne podawanie probenecydu nie spowalnia eliminacji ceftriaksonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ceftriakson przenika przez barierę łożyska. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ceftriaksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i (lub) płodu, rozwój okołoporodowy ani pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ceftriakson może być podawany podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ceftriakson jest wydzielany do mleka ludzkiego w małym stężeniu, jednak podczas stosowania dawek leczniczych nie przewiduje się żadnego wpływu ceftriaksonu na karmionego piersią noworodka lub niemowlę. Nie można jednak wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania ceftriaksonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania wpływu na rozrodczość nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność kobiet lub mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia ceftriaksonem mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), które mogą mieć

wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane ceftriaksonu to eozynofilia, leukopenia, małopłytkowość, biegunka, wysypka i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częstość występowania działań niepożądanych ceftriaksonu określono na podstawie danych z badań klinicznych.

W klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybicze zakażenie narządów płciowych	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego ^b	Nadkażenie ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Leukopenia Małopłytkowość	Granulocytopenia Niedokrwistość Zaburzenia krzepnięcia		Niedokrwistość hemolityczna ^b Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomoanafilaktyczna Reakcja nadwrażliwości ^b
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	Encefalopatia	Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy o charakterze układowym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^b Luźne stolce	Nudności Wymioty		Zapalenie trzustki ^b Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczką jąder podkorowych mózgu (<i>kernicterus</i>) Zapalenie wątroby ^c Cholestatyczne zapalenie wątroby ^{b,c}

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd	Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS) ^b
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Cukromocz	Skąpomocz Powstawanie strąków w nerkach (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie żył Ból w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Obrzęk Dreszcze	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Fałszywie dodatni wynik testu Coombsa ^b Fałszywie dodatni wynik testu na galaktozemię ^b Fałszywie dodatni wynik oznaczania glukozy za pomocą nieenzymatycznych testów ^b

^a Na podstawie zgłoszeń po dopuszczeniu produktu do obrotu. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o nieokreślonej dokładnie wielkości, niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, dlatego sklasyfikowano ją jako nieznaną.

^b Patrz punkt 4.4

^c Zwykle ustępujące po odstawieniu ceftriaksonu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Doniesienia o bieguncie po leczeniu ceftriaksonem mogą być związane z *Clostridium difficile*. Należy zastosować odpowiednie wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu

Zaobserwowano rzadkie, ciężkie, a w kilku przypadkach zakończone zgonem, działania niepożądane u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie (w wieku < 28 dni) otrzymujących dożylnie ceftriakson i wapń. W badaniu pośmiertnym zaobserwowano strąty soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach. Duże ryzyko wytrącania się u noworodków wynika z ich małej objętości krwi i dłuższego okresu półtrwania ceftriaksonu w porównaniu z dorosłymi (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zgłaszano przypadki wytrącania się ceftriaksonu w drogach moczowych, głównie u dzieci, które otrzymywały duże dawki (np. ≥ 80 mg/kg mc./dobę lub dawki całkowite większe niż 10 g) i u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka (np. odwodnienie lub unieruchomienie w łóżku). Zdarzenie to może być objawowe lub bezobjawowe, może prowadzić do niedrożności moczowodów i ostrej pozanerkowej niewydolności nerek, jednakże zazwyczaj przemija po odstawieniu ceftriaksonu (patrz punkt 4.4).

Obserwowano wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym, głównie u pacjentów leczonych dawkami większymi od zalecanej standardowej dawki. Badania prospektywne u dzieci wykazały zmienną częstość powstawania strąków podczas podawania dożylnego - nawet ponad 30% w niektórych badaniach. Częstość występowania wydaje się być mniejsza podczas powolnej infuzji (trwającej 20-30 minut). Efekt ten jest

zwykle bezobjawowy, jednakże rzadko strątom towarzyszyły objawy kliniczne, takie jak ból, nudności i wymioty. W takich przypadkach zalecane jest leczenie objawowe. Wytrącanie się jest zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia ceftriaksonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania mogą wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty i biegunka. Nie można zmniejszyć stężenia ceftriaksonu za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie ma swoistej odtrutki. Leczenie przedawkowania jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego; cefalosporyny III generacji
kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicylinę (ang. penicillin binding proteins, PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanów), co prowadzi do lizy i śmierci komórki bakterii.

Oporność

Oporność bakterii na ceftriakson może być wynikiem jednego lub kilku z następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym beta-laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ang. extended-spectrum beta-lactamases, ECBL), karbapenemazy lub chromosomalne cefalosporynazy (ang. chromosomal cephalosporinase, AmpC), które mogą być indukowane lub stale wytwarzane przez niektóre gatunki tlenowych bakterii Gram-ujemnych z derepresorowanym genem beta-laktamazy;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę do ceftriaksonu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy aktywnie usuwające lek z komórki.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (ang. *Minimum Inhibitory Concentration* - MIC) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - EUCAST) są następujące:

Drobnoustrój	Test metodą rozcieńczeniową (MIC, mg/l)	
	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.

<i>Streptococcus spp.</i> (grupy A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^c$	> 2
Paciorkowce zieleniace	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Niezwiązane z gatunkami	$< 1^d$	> 2

- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- Izolaty z MIC dla ceftriaksonu powyżej wartości granicznej wrażliwości występują rzadko; w razie ich wykrycia należy przeprowadzić ponowny test i w razie potwierdzenia wyniku, przesłać do laboratorium referencyjnego.
- Wartości graniczne dotyczą dawki dożylniej 1 g raz na dobę i dużej dawki co najmniej 2 g raz na dobę.

Skuteczność kliniczna wobec konkretnych drobnoustrojów

Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w razie leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność ceftriaksonu, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) [‡] Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) [‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Paciorkowce zieleniace <u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Treponema pallidum</i>
Gatunki, w przypadku których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%]

Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Bakterie beztlenowe

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Drobnoustroje o oporności naturalnej

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Bakterie beztlenowe

Clostridium difficile

Inne

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

‡ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są też odporne na ceftriakson.

+ Odsetek oporności >50% w co najmniej jednym regionie

% Szczepy wytwarzające ESBL są zawsze odporne

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podanie dożylnie

Po dożylnym podaniu 500 mg i 1 g ceftriaksonu w bolusie średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 120 i 200 mg/l. Po dożylniej infuzji 500 mg, 1 g i 2 g ceftriaksonu stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 80, 150 i 250 mg/l.

Podanie domięśniowe

Po wstrzyknięciu domięśniowym średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu jest w przybliżeniu o połowę mniejsze od stężenia obserwowanego po dożylnym podaniu równoważnej dawki. Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym domięśniowym podaniu dawki 1 g wynosi około 81 mg/l i jest osiągnięte po 2-3 godzinach od podania. Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu po podaniu domięśniowym jest takie samo, jak obserwowane po dożylnym podaniu równoważnej dawki.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji ceftriaksonu wynosi 7-12 l. Stężenia znacznie przekraczające minimalne stężenia hamujące dla większości odpowiednich patogenów wykrywalne są w tkankach, w tym w płucach, sercu, drogach żółciowych lub wątrobie, migdałkach, uchu środkowym i błonie śluzowej nosa, kościach oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, opłucnowym, maziówkowym i w wydzielinie gruczołu krokowego. Po wielokrotnym podaniu obserwuje się zwiększenie średniego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) o 8-15%; w większości przypadków stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 48-72 godzin w zależności od drogi podawania.

Przenikanie do szczególnych tkanek

Ceftriakson przenika przez opony mózgowo-rdzeniowe. Stopień przenikania jest największy, gdy opony objęte są stanem zapalnym. Zgodnie z doniesieniami, średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w CSF u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi do 25% stężenia w osoczu, w porównaniu z 2% stężenia w osoczu u pacjentów bez stanu zapalnego opon. Maksymalne stężenie ceftriaksonu w CSF osiągnęte jest w ciągu około 4-6 godzin po wstrzyknięciu dożylnym. Ceftriakson przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka matki w małym stężeniu (patrz punkt 4.6).

Wiązanie z białkami

Ceftriakson w sposób odwracalny wiąże się z albuminami. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 95% przy stężeniu w osoczu poniżej 100 mg/l. Wiązanie się ulega nasyceniu i związany odsetek zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia (do 85% przy stężeniu w osoczu wynoszącym 300 mg/l).

Metabolizm

Ceftriakson nie jest metabolizowany w organizmie, ale ulega przekształceniu w nieaktywne metabolity przez florę jelitową.

Eliminacja

Klirens osoczowy całkowitego ceftriaksonu (związanego i niezwiązanego) wynosi 10-22 ml/min. Klirens nerkowy wynosi 5-12 ml/min. 50-60% ceftriaksonu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem, głównie na drodze przesączania kłębuszkowego, natomiast 40-50% wydalane jest w postaci niezmienionej z żółcią. Okres półtrwania eliminacji całkowitego ceftriaksonu u dorosłych wynosi około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby farmakokinetyka ceftriaksonu jest tylko nieznacznie zmieniona, z nieznacznym wydłużeniem okresu półtrwania (mniej niż dwukrotnym), nawet u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Wyjaśnieniem względnie niewielkiego zwiększenia okresu półtrwania w zaburzeniu czynności nerek jest kompensacyjne zwiększenie klirensu pozanerkowego, wynikające ze zmniejszenia wiązania się z białkami i odpowiadającego mu zwiększenia klirensu pozanerkowego ceftriaksonu.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania eliminacji ceftriaksonu nie jest wydłużony dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu klirensu nerkowego. Wynika to także ze zwiększenia wolnej frakcji ceftriaksonu w osoczu, co przyczynia się do obserwowanego paradoksalnego zwiększenia całkowitego klirensu leku równoległe ze zwiększeniem objętości dystrybucji odpowiadającym zwiększeniu klirensu całkowitego.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 75 lat) średni okres półtrwania eliminacji jest zwykle dwa do trzech razy dłuższy niż u młodych dorosłych.

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania ceftriaksonu jest wydłużony u noworodków. W okresie od urodzenia do ukończenia 14. dnia życia stężenie wolnego ceftriaksonu może być dodatkowo zwiększone przez takie czynniki jak zmniejszone przesączanie kłębuszkowe i zmienione wiązanie się z białkami. W okresie dzieciństwa okres półtrwania jest krótszy niż u noworodków i dorosłych. Klirens osoczowy i objętość dystrybucji całkowitego ceftriaksonu u noworodków, niemowląt i dzieci, są większe niż u dorosłych.

Linijowość i nieliniowość

Farmakokinetyka ceftriaksonu jest nieliniowa i wszystkie podstawowe parametry farmakokinetyczne, z wyjątkiem okresu półtrwania w fazie eliminacji, są zależne od dawki, jeżeli oparte są na całkowitym stężeniu leku, wzrastając w stopniu mniejszym niż proporcjonalny do dawki. Ta nieliniowość wynika z wysycenia wiązania się z białkami osocza, w związku z czym obserwowana jest dla całkowitego stężenia ceftriaksonu w osoczu, ale nie dla wolnej (niezwiązanej) frakcji ceftriaksonu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który wykazuje najlepszą korelację ze skutecznością *in vivo* jest odsetek okresu pomiędzy kolejnymi dawkami, w którym stężenie niezwiązanego ceftriaksonu jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) dla swoistych gatunków bakterii (tzn. %T > MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że duże dawki soli wapniowej ceftriaksonu prowadzą do powstawania złożeń i strąków w pęcherzyku żółciowym u psów i małą, jak wykazano, zjawisko to jest odwracalne. Badania na zwierzętach nie przyniosły żadnych dowodów wskazujących na toksyczny wpływ na rozrodczość ani na genotoksyczność. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftriaksonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgodnie z doniesieniami literaturowymi, ceftriakson jest niezgodny z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem i antybiotykami aminoglikozydowymi.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. W szczególności do rozpuszczania ceftriaksonu lub dalszego rozcieńczania rozpuszczonego proszku do podawania dożylnego nie należy stosować rozpuszczalników zawierających wapń (np. roztwór Ringera, roztwór Hartmanna), ponieważ może dojść do wytrącenia się osadu. Nie mieszać ceftriaksonu ani nie podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń, w tym roztworami do całkowitego żywienia pozajelitowego (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 oraz 4.8).

6.3 Okres ważności

Przed rekonstytucją: 3 lata.

Po rekonstytucji:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania, rekonstytucji lub rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, ilość produktu przygotowaną do podania należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed rekonstytucją:

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rekonstytucji:

Warunki przechowywania roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftriaxon Aptapharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Fiołka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu III z korkiem z gumy bromobutyłowej, pokrytym silikonem z aluminiowym wieczkiem i z czerwoną plastikową nakładką, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 fiołek.

Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Fiolka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu III z korkiem z gumy bromobutylowej, pokrytym silikonem z aluminiowym wieczkiem i z fioletową plastikową nakładką, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 5, 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stężenia do wstrzyknięcia dożylnego: 100 mg/ml

Stężenia do infuzji dożylniej: 50 mg/ml

(Więcej informacji patrz punkt 4.2).

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań i infuzji

Zaleca się stosowanie świeżo przygotowanych roztworów. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Produktu Ceftriaxon AptaPharma nie należy mieszać w tej samej strzykawce z żadnym innym produktem leczniczym oprócz 1% (10 mg/ml) roztworu chlorowodoru lidokainy (tylko do wstrzykiwań domięśniowych). Linia infuzyjna powinna być przepłukana po każdym podaniu.

Ceftriaxon AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

We **wstrzyknięciu dożylnym** 1 g produktu Ceftriaxon AptaPharma rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań. Wstrzykiwać w czasie dłuższym niż 5 minut, bezpośrednio do żyły lub przez zestaw do infuzji dożylniej.

We **wstrzyknięciu domięśniowym** 1 g produktu Ceftriaxon AptaPharma rozpuścić w 3,5 ml 1% (10 mg/ml) roztworu chlorowodoru lidokainy.

Roztwór należy podawać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

Dawki większe niż 1 g należy podzielić i wstrzykiwać w więcej, niż jedno miejsce.

W **krótkiej infuzji dożylniej** 1 g produktu Ceftriaxon AptaPharma rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań; 0,9% (9 mg/ml) chlorku sodu; 0,45% (4,5 mg/ml) chlorku sodu + 2,5% (25 mg/ml) glukozy; 5% (50 mg/ml) lub 10% (100 mg/ml) roztworze glukozy; 6% (60 mg/ml) dekstranie w 5% (50 mg/ml) glukozie lub w 6-10% (60-100 mg/ml) hydroksyetyloskrobi.

Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

W **infuzji dożylniej** 2 g produktu Ceftriaxon AptaPharma rozpuścić w 40 ml wody do wstrzykiwań; 0,9% (9 mg/ml) chlorku sodu; 0,45% (4,5 mg/ml) chlorku sodu + 2,5% (25 mg/ml) glukozy; 5% (50 mg/ml) lub 10% (100 mg/ml) roztworze glukozy; 6% (60 mg/ml) dekstranie w 5% (50 mg/ml) glukozie lub w 6-10% (60-100 mg/ml) hydroksyetyloskrobi.

Produkt należy podawać w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut. Patrz również informacje w punkcie 6.2.

U noworodków dawki dożylnie należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć ryzyko encefalopatii bilirubinowej.

Zmiana koloru, od bladeżółtego do żółtego, nie wpływa to na moc produktu.

Należy używać wyłącznie przezroczystych roztworów, bez widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NADOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Lubljana
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26543, 26544

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Ceftriaxon AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.07.2021

Ceftriaxon AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.07.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.08.2021