

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftriaxone Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci ceftriaksonu sodowego.

Zawartość sodu: 164,6 mg (co odpowiada 7,2 mmol).

Produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych ani konserwantów.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolki zawierają proszek o barwie białej do żółtawej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftriaxone Kabi jest wskazany do leczenia następujących zakażeń u dorosłych pacjentów i dzieci, w tym u 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.

Ceftriaxone Kabi można stosować:

- w leczeniu zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych pacjentów;
- w leczeniu rozsianej postaci boreliozy [wczesnej (stadium II) i późnej (stadium III)] u dorosłych pacjentów i dzieci, w tym noworodków 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 bakteremią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi wyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Ceftriaxone Kabi 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 pacjenci i dzieci w wieku powyżej 12 lat (o masie ciała ≥ 50 kg)

Dawka ceftriaksonu*	Częstość podawania**	Wskazania do stosowania
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
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 stosuje się dawki większe niż 2 g na dobę.

Wskazania do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku powyżej 12 lat (o masie ciała ≥ 50 kg), wymagających specjalnych schematów dawkowania:

- Ostre zapalenia ucha środkowego
Ceftriaxone Kabi można podać w pojedynczej dawce domięśniowej 1 do 2 g. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy pacjent jest ciężko chory lub poprzednie leczenie nie przynosi poprawy, Ceftriaxone Kabi 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 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 [wczesna (stadium II) i późna (stadium III)]
2 g raz na dobę przez 14-21 dni. Zaleca się różny czas trwania leczenia; należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Dzieci i młodzież

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

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

Dawka ceftriaksonu*	Częstość podawania**	Wskazania do stosowania
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
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
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 dawek z górnej granicy zalecanego zakresu.

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

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

- Ostre zapalenia ucha środkowego
W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać Ceftriaxone Kabi 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, Ceftriaxone Kabi może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 50 mg/kg mc. na dobę przez 3 dni.
- Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych
50 do 80 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.
- Kiła
Zwykle zalecana dawka to 75 do 100 mg/kg mc. raz na dobę (maksymalnie 4 g) 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)]
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

Ceftriaxone Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u wcześniaków w wieku do 41 tygodni licząc od daty ostatniej miesiączki (wiek ciąży + wiek chronologiczny).

Dawka ceftriaksonu*	Częstość podawania	Wskazania do stosowania
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
50 mg/kg mc.	Raz na dobę	Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
		Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Bakteryjne zapalenie wsierdza

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawek 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 zapalenia ucha środkowego
W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać Ceftriaxone Kabi w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc.
- Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych
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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki zalecanej u dorosłych pacjentów pod warunkiem zadowalającej czynności wątroby i nerek.

Pacjenci z zaburzeniami 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.

Brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki ceftriaksonu pod warunkiem, że czynność wątroby nie jest zaburzona. Tylko w schyłkowej 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek

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

Sposób podawania

Ceftriaxone Kabi można podawać w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut (zalecany sposób podawania) lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym 5 minut, lub w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Dożylne wstrzyknięcie w sposób przerywany w czasie dłuższym niż 5 minut należy wykonać najlepiej do dużej żyły. U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 12 lat dawki dożylne wynoszące 50 mg/kg mc. lub więcej należy podawać w infuzji dożylniej. U noworodków dawki dożylne należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć potencjalne ryzyko wystąpienia encefalopatii bilirubinowej (patrz punkty 4.3 i 4.4). Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać na odpowiednią głębokość w obrębie względnie dużego mięśnia. Nie podawać w jedno miejsce więcej niż 1 g. Podawanie domięśniowe należy rozważyć wtedy, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub jest mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki od 2 g należy podawać dożylnie.

W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika, nie wolno nigdy podawać tak otrzymanego roztworu dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

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

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaxonu ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaxonu może się także wytrącić w razie zmieszania ceftriaxonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do infuzji. W związku z tym ceftriaxonu 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, ceftriaxone należy podać 30-90 minut przed zabiegiem chirurgicznym.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Ceftriaxone jest przeciwwskazany do stosowania:

- u wcześniaków w wieku do 41 tygodni licząc od ostatniej miesiączki (wiek ciąży + wiek chronologiczny)*;
- u noworodków urodzonych o czasie (w wieku do 28. dnia życia):
 - z hiperbilirubinemią, żółtaczką lub niedoborem albumin we krwi, lub z kwasicy, ponieważ w tych stanach prawdopodobne jest zaburzenie wiązania się bilirubiny*;
 - jeśli jest (lub może być) konieczne leczenie dożylne wapniem lub podawanie infuzji zawierających wapń, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaxonu (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 6.2).

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

Przed domięśniowym wstrzyknięciem ceftriaksonu rozpuszczonego w roztworze lidokainy należy wykluczyć przeciwwskazania do stosowania lidokainy (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z informacjami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego 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 wystąpienie ciężkich i niekiedy zakończonych zgonem przypadków reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Reakcje nadwrażliwości mogą również prowadzić do rozwoju zespołu Kounisa - ciężkiej reakcji alergicznej, której skutkiem może być zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie ceftriaksonu i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie wystąpiła w przeszłości ciężka reakcja nadwrażliwości na ceftriakson, inne cefalosporyny lub jakiegokolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ceftriaksonu u pacjentów z nieciężką reakcją nadwrażliwości w wywiadzie na inne antybiotyki beta-laktamowe.

W związku z leczeniem ceftriaksonem obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry [zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka) oraz reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)], mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, jednakże częstość występowania tych działań jest nieznana (patrz punkt 4.8).

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.

Interakcje z produktami leczniczymi zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącania się osadu wapnia z ceftriaksonem w płucach i nerkach u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie w pierwszym miesiącu życia. Co najmniej jedno z dzieci otrzymywało ceftriakson i wapń w różnym czasie i przez różne linie do infuzji dożylnych. W dostępnych danych naukowych nie ma potwierdzonych doniesień o wewnątrznaczyniowych strątach 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 ceftriaksonu z wapniem.

Podając ceftriakson pacjentom, niezależnie od wieku, nie należy go mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami dożylnymi zawierającymi wapń, nawet jeśli używa się różnych linii infuzyjnych lub podaje w różne miejsca. Niemniej jednak, w celu uniknięcia wytrącenia osadu, ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim pacjentom w wieku powyżej 28 dni, jeśli linie infuzyjne wkłute są w różne miejsca lub są wymienione albo pomiędzy infuzjami dokładnie przepłukane fizjologicznym roztworem soli. Jeśli konieczne jest podawanie pacjentowi w ciągłej infuzji zawierających wapń roztworów do całkowitego żywienia pozajelitowego – CŻP (ang. Total Parenteral Nutrition - TPN), fachowy personel medyczny może zdecydować się na zastosowanie

alternatywnych metod leczenia przeciwbakteryjnego, niezwiązanych z podobnym ryzykiem wytrącania się osadu. Jeśli stosowanie ceftriaksonu zostanie uznane za konieczne u pacjentów, u których niezbędne jest ciągle żywienie pozajelitowe, roztwory do CŻP i ceftriakson można podawać jednocześnie, ale za pośrednictwem różnych linii infuzyjnych wkłutych w różnych miejscach. Alternatywnie, infuzję roztworu do CŻP można przerwać na czas potrzebny do infuzji ceftriaksonu i przepłukać linię infuzyjną pomiędzy podaniem roztworów (patrz punkty 4.3, 4.8, 5.2 oraz 6.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Ceftriaxone Kabi 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.

Ceftriaxone Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u wcześniaków oraz noworodków urodzonych o czasie, u których występuje ryzyko wystąpienia encefalopatii bilirubinowej (patrz punkt 4.3).

Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna

Obserwowano przypadki wystąpienia autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących antybiotyki z grupy cefalosporyn, w tym Ceftriaxone Kabi (patrz punkt 4.8). Obserwowano wystąpienie ciężkich przypadków niedokrwistości hemolitycznej, w tym przypadki zakończone zgonem, podczas leczenia produktem leczniczym Ceftriaxone Kabi, zarówno u dorosłych pacjentów, 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 wykonywać morfologię krwi.

Zapalenie jelita grubego, nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Obserwowano występowanie przypadków zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych, podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, także ceftriaksonu. Może ono mieć przebieg od postaci lekkiej 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 podanie produktów leczniczych działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie 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

Ceftriaxone Kabi może wpływać na wyniki testu Coombsa, bowiem może spowodować fałszywie dodatni wynik testu. Ceftriaxone Kabi 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 produktem leczniczym Ceftriaxone Kabi zawartość glukozy w moczu należy oznaczać metodami enzymatycznymi (patrz punkt 4.8).

Obecność ceftriaksonu może fałszywie zaniżyć poziom glukozy we krwi podczas badań diagnostycznych. Należy zapoznać się z instrukcją obsługi każdego stosowanego systemu oraz zastosować alternatywne metody badania, jeśli jest to konieczne.

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 przypadku zaobserwowania cieni w badaniu USG, należy wziąć pod uwagę możliwość wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu. W badaniach USG pęcherzyka żółciowego uwidoczniiono 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; lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia ceftriaksonem na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego 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 zastojów żółci i powstawania szlamu żółciowego, np. przebyte poważne leczenie, ciężka choroba i całkowite żywienie pozajelitowe. Nie można wykluczyć, że Ceftriaxone Kabi jest czynnikiem wyzwalającym lub sprzyjającym powstawaniu osadów żółciowych.

Kamica nerkowa

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 164,6 mg sodu w każdej fiołce, co odpowiada 8,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno stosować rozcieńczalników zawierających wapń, np. roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna do rozpuszczania produktu leczniczego Ceftriaxone Kabi ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu może wystąpić także w przypadku zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie infuzyjnym. Ceftriaksonu nie wolno podawać jednocześnie przez trójnik z zawierającymi wapń roztworami dożylnymi, w tym zawierającymi wapń roztworami do żywienia pozajelitowego. Jednak 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 pacjentów oraz z krwi pępowinowej noworodków wykazano, że noworodki są narażone na zwiększone ryzyko wytrącenia 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 wystąpienia krwawienia. Zaleca się częste kontrolowanie wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio – INR) oraz odpowiednie dostosowanie dawki antagonisty witaminy K zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

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

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

Brak doniesień dotyczących interakcji pomiędzy ceftriaksonem a doustnymi produktami leczniczymi zawierającymi wapń oraz pomiędzy ceftriaksonem podawanym domięśniowo a produktami leczniczymi zawierającymi wapń (dożylnymi lub doustnymi).

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

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

Podobnie, wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami nieenzymatycznymi mogą być fałszywie dodatnie. Dlatego podczas leczenia ceftriaksonem oznaczenia glukozy w moczu należy wykonywać metodami enzymatycznymi.

Nie zaobserwowano wystąpienia zaburzeń czynności nerek po jednoczesnym stosowaniu dużych dawek ceftriaksonu i silnych moczopędnych produktów leczniczych (np. furosemidu).

Jednoczesne podawanie probenecydu nie spowalnia eliminacji ceftriaksonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Ceftriakson w małym stężeniu przenika do mleka ludzkiego, jednak podczas stosowania dawek leczniczych nie przewiduje się żadnego wpływu ceftriaksonu na karmione piersią niemowlę. Nie można jednak wykluczyć ryzyka wystąpienia biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia 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 kobiety.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania ceftriaksonu 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 $< 1/1000$)

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybicze zakażenie narządów płciowych	Rzekomobloniaste 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 Reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	Encefalopatia	Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika				Uczucie wirowania
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa
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	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczką jąder podkorowych mózgu (ang. kernicterus) Zapalenie wątroby ^c

				Cholestatyczne zapalenie wątroby ^{b, c}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd	Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Cukromocz	Skąpomocz Powstawanie strąków w nerkach (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie żyły 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 leczniczego 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

Rzadko zgłaszano 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 tej soli u noworodków wynika z małej objętości krwi i dłuższego okresu półtrwania ceftriaksonu w porównaniu z dorosłymi pacjentami (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 przypadku przedawkowania mogą wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty i biegunka. Nie można zmniejszyć stężenia ceftriaksonu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie ma swoistego antidotum. Wskazane jest leczenie 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 (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 (ESBL), karbapenemazy lub chromosomalne cefalosporynazy (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 (MIC) określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości 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>	≤0,5 ^c .	>2
<i>Streptococcus</i> grupa viridans	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 ^c .	>0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 ^c .	>0,12
Niezwiązane z gatunkami	≤1 ^d .	>2

a. Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

b. Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.

c. Izolaty z MIC dla ceftriaksonu powyżej wartości granicznej wrażliwości występują rzadko; w przypadku ich wykrycia należy przeprowadzić ponowny test i w razie potwierdzenia wyniku, przesłać do laboratorium referencyjnego.

d. 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 przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność ceftriaksonu, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]

Gronkowce koagulazoujemne (wrażliwe na metycylinę)[£]

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus grupa viridans

Tlenowe Gram-ujemne

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Treponema pallidum

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe Gram-dodatnie

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Tlenowe Gram-ujemne

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Beztlenowe

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Gatunki o oporności wrodzonej

Tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Beztlenowe

Clostridium difficile

Inne

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

[£] Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są też oporne na ceftriakson.

⁺ Odsetek oporności >50% w co najmniej jednym regionie.

[%] Szczepy wytwarzające ESBL są zawsze oporne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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 stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 80, 150 i 250 mg/l.

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 i (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 podania.

Przenikanie do szczególnych tkanek

Ceftriakson przenika przez opony mózgowo-rdzeniowe. Stopień przenikania jest największy, gdy opony objęte są stanem zapalnym. Średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. cerebrospinal fluid – CSF) u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi do 25% stężenia w osoczu, w porównaniu z 2% stężeniem w osoczu u pacjentów bez stanu zapalnego opon. Maksymalne stężenie ceftriaksonu w CSF osiągnięte jest w ciągu około 4-6 godzin po wstrzyknięciu dożylnym. Ceftriakson przenika przez łożysko i w małym stężeniu przenika do mleka ludzkiego (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 przez organizm, 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 filtracji kłębuszkowej, natomiast 40-50% wydalane jest w postaci niezmienionej z żółcią. Okres półtrwania całkowitego ceftriaksonu w fazie eliminacji u dorosłych pacjentów wynosi około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania ceftriaksonu w fazie eliminacji 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 produktu leczniczego równoległe ze zwiększeniem objętości dystrybucji odpowiadającym zwiększeniu klirensu całkowitego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) średni okres półtrwania ceftriaksonu w fazie 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 zmniejszona filtracja kłębuszkowa 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.

Liniowość lub 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 produktu leczniczego, wzrastając w stopniu mniejszym niż proporcjonalny do dawki.

Ta nieliniowość wynika z wysycania 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 złogów 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 danymi literaturowymi, ceftriakson jest niezgodny z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem, antybiotykami aminoglikozydowymi i labetalolem.

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

3 lata.

Sporządzony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 12 godzin w temperaturze 25°C i przez 2 dni w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór sporządzano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania sporządzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 50 ml ze szkła typu II lub III, z korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 5, 7 i 10 fiolek.

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

Sporządzony roztwór należy wstrząsać nie krócej niż przez 60 sekund, aby zapewnić całkowite rozpuszczenie ceftriaksonu.

Wykazano zgodność ceftriaksonu z następującymi roztworami:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu;
- 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy.

Infuzja dożylna

Rozpuszczalnik	Ceftriakson w postaci proszku	Objętość rozpuszczalnika	Przybliżone stężenie w roztworze końcowym
0,9% roztwór chlorku sodu	2 g	40 ml	50 mg/ml
5% roztwór glukozy	2 g	40 ml	50 mg/ml

Infuzję należy podawać przez co najmniej 30 minut.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 4.2.

Roztwór należy obejrzyć po sporządzeniu. Do użycia nadaje się tylko przezroczysty roztwór, bez widocznych cząstek stałych. Produkt leczniczy po rozpuszczeniu jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, a wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy wyrzucić.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21175

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.05.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.12.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.05.2024 r.

ZATWIERDZONE zgodnie z decyzją
nr DE/H/0868/001/IA/044
z dnia 25.06.2024 r.

Dominika Gurba
Starszy Kierownik Działu Rejestracji