

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftriaxone Kalceks, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Ceftriaxone Kalceks, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ceftriaxone Kalceks, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Każda fiolka zawiera 1 g ceftriaksonu (w postaci ceftriaksonu sodowego).
Zawartość sodu w fiolce: 83 mg (co odpowiada 3,6 mmol).

Ceftriaxone Kalceks, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Każda fiolka zawiera 2 g ceftriaksonu (w postaci ceftriaksonu sodowego).
Zawartość sodu w fiolce: 166 mg (co odpowiada 7,2 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.
Proszek o barwie prawie białej lub żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ceftriaxone Kalceks jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych w terminie (od urodzenia):

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- szpitalne zapalenie płuc;
- ostre zapalenie 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 wsierdza.

Produkt leczniczy Ceftriaxone Kalceks może być stosowany:

- w leczeniu ostrych 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 u 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 bakteriecią, która występuje w związku z, lub jest podejrzewana o związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych powyżej.

Produkt leczniczy Ceftriaxone Kalceks 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
1-2 g	Raz na dobę	Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Zaostrzenie obturacyjnej przewlekłej choroby płuc
		Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłanie 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
2-4 g	Raz na dobę	Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
		Bakteryjne zapalenie wsierdza
		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 i młodzież w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

- Ostre zapalenie ucha środkowego
Ceftriakson można podać w pojedynczej dawce domięśniowej 1-2 g. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy pacjent jest ciężko chory lub poprzednie leczenie nie przynosi poprawy, ceftriakson może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 1-2 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 (łac. *neurosyphilis*) 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. Zalecany czas trwania leczenia różni się; 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
50-80 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
50-100 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
80-100 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 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 (< 50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

- **Ostre zapalenie ucha środkowego**
W leczeniu początkowym ostrego zapalenia ucha środkowego można podać ceftriakson w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane sugerują, że w przypadkach, gdy dziecko jest ciężko chore lub początkowa terapia zawiodła, ceftriakson może być skuteczny po podaniu domięśniowym dawki 50 mg/kg mc. na dobę przez 3 dni.
- **Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych**
50-80 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.
- **Kiła**
Zwykle zalecane dawki wynoszą 75-100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g) raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w kile, w tym w kile układu nerwowego, oparte są na 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. Zalecany czas trwania leczenia różni się, należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Noworodki w wieku od 0 do 14 dni

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

Dawkowanie ceftriaksonu*	Częstość podawania	Wskazania do stosowania
20-50 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 wsierdza

* 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 wynoszącej 50 mg/kg mc.
- Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych
20- 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- 72 godzin po ustąpieniu gorączki u pacjenta lub potwierdzeniu eradykacji bakterii.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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 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 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, domięśniowe.

Ceftriaxone Kalceks, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji może być stosowany do wstrzykiwań domięśniowych, powolnych wstrzyknięć dożylnych i infuzji dożylnych.

Ceftriaxone Kalceks, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji może być stosowany do wstrzykiwań domięśniowych i infuzji dożylnych.

Podanie domięśniowe

Ceftriaxone Kalceks może być podawany w postaci głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Wstrzyknięcia domięśniowe powinny być dobrze wstrzyknięte w obrębie względnie dużego mięśnia, a w jednym miejscu nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 g. Dawki większe niż 1 g należy podzielić i wstrzyknąć w więcej niż jedno miejsce (patrz punkt 6.6). W przypadku dawek większych niż 2 g należy zastosować podawanie dożylnie. Podanie domięśniowe należy rozważyć, gdy droga dożylna jest niemożliwa lub mniej odpowiednia dla pacjenta.

W przypadku, gdy zastosowanym rozpuszczalnikiem jest lidokaina, powstałego roztworu nigdy nie należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczące lidokainy.

Podanie dożylnie

Ceftriaxone Kalceks, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji może być podawany w infuzji dożylniej przez co najmniej 30 minut (preferowana droga podania) lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym przez 5 minut. Wstrzyknięcie dożylnie przerywane należy podawać w ciągu 5 minut najlepiej w większe żyły.

Ceftriaxone Kalceks, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji można podawać w infuzji dożylniej przez co najmniej 30 minut.

Dawki dożylnie 50 mg/kg mc. lub większe u niemowląt i dzieci w wieku do 12 lat należy podawać w infuzji. U noworodków dawki dożylnie należy podawać przez 60 minut, aby zmniejszyć potencjalne ryzyko wystąpienia encefalopatii bilirubinowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ceftriakson jest przeciwwskazany u noworodków (≤ 28 dni), jeśli wymagają one (lub oczekuje się, że będą wymagać) leczenia roztworami dożylnymi zawierającymi wapń, w tym ciągłymi infuzjami zawierającymi wapń, takimi jak żywienie pozajelitowe, ze względu na ryzyko wytrącania 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 rekonsytucji 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 profilaktyce przedoperacyjnej zakażeń miejsca operowanego należy podawać ceftriakson 30-90 minut przed zabiegiem.

Roztwór po rekonstytucji i (lub) rozcieńczeniu ma barwę od lekko żółtawego do brązowożółtego, w zależności od czasu przechowywania, stężenia i użytego rozpuszczalnika, ale nie ma to wpływu na skuteczność produktu leczniczego.

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

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 ciążowy + wiek chronologiczny)*;
- noworodków urodzonych w terminie (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) dożylnie 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 ryzyko encefalopatii bilirubinowej u takich 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 zakończone zgonem reakcje 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 leczenie ceftriaksonem i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy pacjent nie przeżył w przeszłości ciężkiej reakcji nadwrażliwości na ceftriakson, inne cefalosporyny lub jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność, jeśli ceftriakson jest podawany pacjentom z nieciężką nadwrażliwością na inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie.

W związku z leczeniem ceftriaksonem obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry (zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella (toksyczna nekroliza naskórka) oraz reakcje polekowe

z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, jednakże częstość występowania tych działań jest nieznana (patrz punkt 4.8).

Reakcja Jarischa-Herxheimera (JHR, ang. Jarisch-Herxheimer reaction)

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.

Interakcja z produktami zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach u wcześniaków i urodzonych w terminie noworodków w pierwszym miesiącu życia. Co najmniej jedno z dzieci otrzymywało ceftriakson i wapń w różnym czasie i przez różne zestawy do podawania dożylnego. W dostępnych danych naukowych nie ma potwierdzonych doniesień o wewnątrzmacicznych stratach 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 wytrącania 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 zestawy do infuzji dożylnych 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 roztworem soli fizjologicznej. Jeśli u pacjentów konieczne jest podawanie w ciągłej infuzji zawierających wapń roztworów do całkowitego żywienia pozajelitowego (TPN, ang. total parenteral nutrition), osoba z fachowego personelu medycznego może rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia przeciwbakteryjnego, które nie wiążą się podobnym ryzykiem wytrącania 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. Inna możliwość 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 jest 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 ceftriaksonem, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

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

Długotrwałe leczenie

W trakcie długotrwałego leczenia należy oznaczać morfologię krwi w regularnych odstępach czasu.

Zapalenie jelita grubego / 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 i 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 podanie leków działających swoiście na *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

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

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.

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 zmierzone wartości stężenia glukozy we krwi uzyskane za pomocą niektórych systemów monitorowania stężenia glukozy we krwi. 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 patogen odpowiedzialny za zakażenie (patrz punkt 4.2). W zakażeniu kilkoma patogenami, gdy wśród podejrzewanych patogenów 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 (ultrasonograficznym), 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; lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia ceftriaksonem na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka (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 hiperkalciurią powinno być rozważone przez lekarza na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Sód

Ceftriaxone Kalceks, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 83 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ceftriaxone Kalceks, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 166 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 8,3% 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 używać rozcieńczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna do rekonstrukcji ceftriaksonu w fiolkach 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 trójnik z zawierającymi wapń roztworami dożylnymi, w tym zawierającymi wapń infuzjami dożylnymi, np. 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 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 krwawienia. Zaleca się częste monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. International Normalised Ratio) oraz odpowiednie dostosowanie dawkowania 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 ściśle stosować zalecane w praktyce klinicznej monitorowanie stężenia danego aminoglikozydu (i czynność 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 galaktozę.

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 ograniczone dane dotyczące stosowania ceftriaksonu u kobiet w 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 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 terapeutycznych nie przewiduje się żadnego wpływu ceftriaksonu na karmione piersią 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/wstrzymaniu 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 poniższej tabeli wymieniono częstości działań niepożądanych zgodnie z MedDRA: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz 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 Koagulopatia		Niedokrwistość hemolityczna ^b Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomo-anafilaktyczna Reakcja nadwrażliwości ^b Reakcja Jarischa-Herxheimera ^b
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	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczka jąder podkorowych mózgu (łac. <i>kernicterus</i>) Zapalenie wątroby ^c Cholestatyczne zapalenie wątroby ^{b,c}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd	Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Zespół Lyella (toksyczna nekroliza naskórka) ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa

				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 *Clostridioides 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 w terminie (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 duże dawki całkowite większe niż 10 g) i występowały u nich dodatkowe czynniki ryzyka (np. ograniczenie podaży płynów lub unieruchomienie w łóżku). Zdarzenie takie może być objawowe lub bezobjawowe, może prowadzić do niedrożności moczowodu i ostrej zanerkowej niewydolności nerek, ale zwykle jest odwracalne po przerwaniu stosowania ceftriaksonu (patrz punkt 4.4).

Obserwowano przypadki wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym, głównie u pacjentów leczonych dawkami większymi niż zalecana dawka standardowa. 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

PL-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 podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie ma swoistej odtrutki. Przedawkowanie należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; cefalosporyny trzeciej generacji, kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicylinę (PBP, ang. *penicillin binding proteins*). 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 (ECBL, ang. *extended-spectrum beta-lactamases*), karbapenemazy lub chromosomalne cefalosporynazy (AmpC), które mogą być indukowane lub stale wytwarzane przez niektóre rodzaje tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę do ceftriaksonu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy aktywnie usuwające lek z komórki.

Punkty graniczne w testach wrażliwości

Punkty graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) są wymienione na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency):

[https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

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.

Często wrażliwe gatunki

Gram-dodatnie tlenowe

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]
Staphylococci coagulase-negative (wrażliwe na metycylinę)[£]
Streptococcus pyogenes (Grupa A)
Streptococcus agalactiae (Grupa B)
Streptococcus pneumoniae
Paciorkowce zieleniące

Gram-ujemne tlenowe

Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Treponema pallidum

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Gram-dodatnie tlenowe

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gram-ujemne tlenowe

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

Drobnoustroje o oporności naturalnej

Gram-dodatnie tlenowe

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gram-ujemne tlenowe

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Beztlenowe
Clostridioides 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
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 osiągane 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.

Podanie dożylne

Po dożylnym podaniu 500 mg i 1 g ceftriaksonu w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*) średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 120 i 200 mg/L. Po infuzji dożylnej 500 mg, 1 g i 2 g ceftriaksonu stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 80, 150 i 250 mg/L.

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, w wydzielinie gruczołu krokowego i mazi stawowej. Po wielokrotnym podaniu obserwuje się zwiększenie średniego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) o 8-15%; w większości przypadków stan stacjonarny osiągany 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 płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, ang. *cerebrospinal fluid*) 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 osiągane jest w ciągu około 4-6 godzin po wstrzyknięciu dożylnym. Ceftriakson przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka ludzkiego 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 ogólnoustrojowo, 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 wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem, głównie na drodze przesączania kłębuszkowego, natomiast 40-50% wydalone 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 minimalnie 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) średni okres półtrwania 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 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.

Liniowość/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 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 farmakokinetyczne/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 małp; 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.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA, ang. environmental risk assessment)

Badania w ramach oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że ceftriakson może być toksyczny dla środowiska (patrz punkt 6.6).

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 tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

W szczególności, ze względu na ryzyko wytrącania się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rekonstytucji ceftriaksonu w fiolce ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń, w tym stosowanych w całkowitym żywieniu pozajelitowym (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

Jeśli leczenie polega na połączeniu innego antybiotyku i ceftriaksonu, nie należy podawać ich w tej samej strzykawce lub roztworze do infuzji.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji z chlorowodorkiem lidokainy 10 mg/mL (1%) roztwór do wstrzykiwań domięśniowych

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 6 godzin w temperaturze 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rekonstytucji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po rekonstytucji do wstrzyknięcia dożylnego

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 48 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C i 12 godzin w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rekonstytucji do infuzji dożylnej

Sporządzony roztwór należy rozcieńczyć natychmiast po rekonstytucji.

Po rozcieńczeniu do infuzji dożylniej

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 48 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C i 12 godzin w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftriaxone Kalceks, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Proszek jest umieszczony w fiołce z bezbarwnego szkła typu III z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem z ciemnoniebieską nakładką z PP typu „flip-off”.

Ceftriaxone Kalceks, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Proszek jest umieszczony w fiołce z bezbarwnego szkła typu III z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem z pomarańczową nakładką z PP typu „flip-off”.

Fiołki są umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1 lub 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

Wykazano kompatybilność z następującymi roztworami:

- woda do wstrzykiwań;
- lidokainy chlorowodorek 10 mg/mL (1%) roztwór (tylko do wstrzykiwań domięśniowych);
- chlorek sodu 9 mg/mL (0,9%) roztwór;
- glukoza 50 mg/mL (5%) roztwór;
- glukoza 100 mg/mL (10%) roztwór;
- chlorek sodu 4,5 mg/mL (0,45%) i glukoza 25 mg/mL (2,5%) roztwór.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Do wstrzyknięcia domięśniowego, 1 g ceftriaksonu rozpuszcza się w 3,5 mL 1% roztworu chlorowodoru lidokainy lub 2 g ceftriaksonu rozpuszcza się w 7 mL 1% roztworu chlorowodoru lidokainy.

Roztwór należy podać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Dawki większe niż 1 g należy podzielić i wstrzyknąć w więcej niż jedno miejsce (patrz punkt 4.2).

Produktu leczniczego Ceftriaxone Kalceks nie należy mieszać z innymi lekami w tej samej strzykawce, z wyjątkiem 1% roztworu chlorowodoru lidokainy (wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych).

W przypadku, gdy zastosowanym rozpuszczalnikiem jest lidokaina, powstałego roztworu nigdy nie należy podawać dożylnie.

Wstrzyknięcie dożylne

Do wstrzyknięcia dożylnego 1 g ceftriaksonu rozpuszcza się w 10 mL wody do wstrzykiwań. Wstrzyknięcie podaje się bezpośrednio do żyły lub przez zestaw do infuzji dożylnej w ciągu 5 minut. Stężenie ceftriaksonu w końcowym roztworze do wstrzykiwań dożylnych wynosi 93 mg/mL.

Infuzja dożylna

Do infuzji dożylnej rozpuszcza się 1 g lub 2 g ceftriaksonu i w razie potrzeby dodatkowo rozcieńcza jednym z odpowiednich roztworów bez wapnia wymienionych powyżej (z wyjątkiem roztworu chlorowodoru lidokainy, ponieważ roztworów lidokainy nigdy nie należy podawać dożylnie). Stężenie ceftriaksonu w końcowym roztworze do infuzji dożylnej wynosi 48 mg/mL:

Ceftriaxone Kalceks proszek	Objętość rozpuszczalnika	Stężenie ceftriaksonu w końcowym roztworze
1 g	20 mL	48 mg/mL
2 g	40 mL*	48 mg/mL

* Najpierw proszek jest rekonstruowany w 20 mL odpowiedniego rozcieńczalnika. Sporządzony roztwór jest dalej rozcieńczany 20 mL odpowiedniego rozcieńczalnika do stężenia 48 mg/mL przy użyciu odpowiedniego urządzenia do podawania (np. pompy infuzyjnej, worka infuzyjnego).

Zaleca się, aby zestaw do infuzji dożylnej był przepłukiwany po każdym podaniu roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań, aby zapewnić podanie pełnej dawki.

Infuzja powinna być podawana przez co najmniej 30 minut.

U noworodków, dawki dożylne należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia encefalopatii bilirubinowej (patrz punkt 4.2).

Roztwór po rekonstrukcji/rozcieńczeniu ma barwę od lekko żółtawego do brązowożółtego, w zależności od czasu przechowywania, stężenia i użytego rozpuszczalnika, ale nie ma to wpływu na skuteczność produktu leczniczego.

Rekonstruowane/rozcieńczone roztwory należy obejrzeć przed użyciem w celu ich oceny. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory wolne od cząstek stałych. Sporządzony produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku, a każdy niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ceftriaxone Kalceks, 1 g:
Pozwolenie nr 28417

Ceftriaxone Kalceks, 2 g:
Pozwolenie nr 28418

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20/05/2024