

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftriaxone Mylan, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 596 mg ceftriaksonu sodowego, co odpowiada 500 mg ceftriaksonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 1,8 mmol sodu (co odpowiada 41,5 mg).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftriaxone Mylan jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych o czasie (od urodzenia):

- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Szpitalne zapalenie płuc
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- Zakażenia kości i stawów
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Rzeżączka
- Kiła
- Bakteryjne zapalenie wsierdzia

Ceftriaxone Mylan można stosować:

W leczeniu zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych.

W leczeniu rozsianej postaci boreliozy (wczesnej (stadium II) i późnej (stadium III)) u dorosłych i dzieci, w tym noworodków 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 bakteriamią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi wyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Ceftriaxone Mylan 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 uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego 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 dzieci w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg)

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość podawania**	Wskazania do stosowania
1 – 2 g	Raz na dobę	Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Ostre zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
		Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia układu moczowego (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 wsierdzia
		Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć podanie 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 dzieci 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 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 na dobę, zwiększona w kile układu nerwowego do 2 g 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 wytyczne krajowe lub lokalne.

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

2 g raz na dobę przez 14 – 21 dni. Zalecany czas trwania leczenia jest różny; należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

Dzieci i młodzież

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

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

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość podawania**	Wskazania do stosowania
50 – 80 mg/kg mc.	Raz na dobę	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
50 – 100 mg/kg mc. (maks. 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. (maks. 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
100 mg/kg mc. (maks. 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie wsierdza

* 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 dni do 12 lat (< 50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać ceftriakson w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy dziecko jest ciężko chore lub początkowe leczenie nie przynosi poprawy, ceftriakson może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 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 zalecana dawka to 75 – 100 mg/kg mc. (maks. 4 g) raz na dobę przez 10 – 14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

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

50 – 80 mg/kg mc. raz na dobę przez 14 – 21 dni. Zalecany czas trwania leczenia jest różny; należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

Noworodki w wieku 0 – 14 dni

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

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość 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 układu moczowego (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 podanie 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 zapalenie ucha środkowego

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

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych

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 wytyczne krajowe lub lokalne.

Czas trwania leczenia

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

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki zalecanej dla dorosłych pod

warunkiem zadowalającej czynności wątroby i nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

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

Sposób podawania

Ceftriaxone Mylan można podawać we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut (zalecany sposób podania) 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 w duże żyły. U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 12 lat dawki dożylne wynoszące 50 mg/kg mc. lub więcej należy podawać w postaci infuzji. U noworodków dawki dożylne należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć potencjalne ryzyko 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, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub jest mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie.

W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika zabrania się podawania tak otrzymanego roztworu dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje podane w Charakterystyce produktu leczniczego dla lidokainy.

Ceftriakson jest przeciwwskazany 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 ceftriaksonu (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolkach ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić także w przypadku zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego.

W związku z tym ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.3, 4.4 i 6.2).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftriakson lub jakąkolwiek inną cefalosporynę.

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)*

u noworodków urodzonych o czasie (aż do 28 dnia życia):

- z hiperbilirubinemią, żółtaczką, niedoborem albumin we krwi lub kwasica, 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 potencjalne ryzyko 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 dla lidokainy, zwłaszcza dotyczącymi przeciwwskazań.

Roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

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

Obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry (zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), jednakże częstość występowania tych działań jest nieznana (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach u wcześniaków i urodzonych o czasie noworodków w 1 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 precypitacji wewnątrznaczyniowej u pacjentów innych niż noworodki, leczonych ceftriaksonem i roztworami zawierającymi wapń lub innymi produktami zawierającymi wapń. W badaniach *in vitro* wykazano, że u noworodków występuje zwiększone, w porównaniu do innych grup wiekowych, ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu.

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

konieczne jest ciągle żywienie pozajelitowe, zostanie uznane za niezbędne, ceftriakson i roztwory TPN można podawać jednocześnie, ale przez różne linie infuzyjne wklute w różne miejsca. Inna możliwość to przerwanie infuzji 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 ceftriaksonu (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia ceftriaksonem, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci obserwowano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w tym przypadki zakończone zgonem.

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

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, także ceftriaksonu, obserwowano występowanie zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego związanych ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. Zapalenie może 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 leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę. Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwbakteryjnych może dojść do nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami.

Ciężka niewydolność nerek i wątroby

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

Zaburzenia wyników testów serologicznych

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

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

Sód

Każdy gram produktu Ceftriaxone Mylan zawiera 3,6 mmol sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ceftriakson ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego i może nie nadawać się do stosowania w monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że zidentyfikowany został

drobnoustrój odpowiedzialny za zakażenie (patrz punkt 4.2). W zakażeniu kilkoma drobnoustrojami, gdy wśród podejrzewanych drobnoustrojów są drobnoustroje odporne 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 dla lidokainy (patrz punkt 4.3). Roztworów zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

Kamica żółciowa

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

Zastój żółci

U pacjentów leczonych ceftriaksonem obserwowano przypadki zapalenia trzustki, spowodowane prawdopodobnie niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów występowały czynniki ryzyka zastojów 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 lub z hiperkalciurią w wywiadzie powinno być rozważone na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

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 Hartmanna, do rekonstrukcji fiolek Ceftriaxone Mylan ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić w przypadku 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 zestawy do podawania dożylnego 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) oraz odpowiednie dostosowanie dawki antagonisty witaminy K do jego wartości zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Istnieją sprzeczne dowody na temat ryzyka nasilenia toksycznego działania antybiotyków aminoglikozydowych na nerki podczas podawania w skojarzeniu z cefalosporynami. W przypadkach

takich należy stosować zalecane w praktyce klinicznej monitorowanie stężenia danego aminoglikozydu (i czynności nerek).

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

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

U pacjentów leczonych ceftriaksonem test Coombsa może dać wynik fałszywie dodatni. Ceftriakson, podobnie jak inne antybiotyki, może spowodować fałszywie dodatni wynik testu na galaktozemię.

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

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 łożyskową. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ceftriaksonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodu, rozwój okołoporodowy ani pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ceftriakson może być podawany podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, tylko jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ceftriakson przenika do mleka ludzkiego w niewielkim stężeniu, ale w dawkach leczniczych produktu nie przewiduje się ich wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Nie można jednak wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie 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 i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia ceftriaksonem mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

W klasyfikacji częstości występowania 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 (częstość 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	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego ^b	Nadkażenie ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Eozynofilia</u> <u>Leukopenia</u> <u>Małopłytkowość</u>	<u>Granulocytopenia</u> <u>Niedokrwistość</u> <u>Zaburzenia krzepnięcia</u>		Niedokrwistość hemolityczna ^b Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomoanafilaktyczna Nadwrażliwość ^b
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Drgawki
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>				<u>Silne zawroty głowy</u>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			<u>Skurcz oskrzeli</u>	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Biegunka^b</u> <u>Luźne stolce</u>	<u>Nudności</u> <u>Wymioty</u>		Zapalenie trzustki ^b Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczka jąder podkorowych mózgu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Wysypka</u>	<u>Świąd</u>	<u>Pokrzywka</u>	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Cukromocz	<u>Skąpomocz</u> <u>Powstawanie strąków w nerkach (odwracalne)</u>
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 testów nieenzymatycznych ^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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zgłoszone przypadki biegunki po leczeniu ceftriaksonem mogą być związane z *Clostridium difficile*. Należy odpowiednio wyrównać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu

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

Zgłaszano przypadki wytrącania się w nerkach, głównie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, które otrzymywały duże dawki dobowe (np. ≥ 80 mg/kg mc. na dobę) lub duże dawki całkowite (powyżej 10 g) i u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka (np. ograniczenie podaży płynów lub unieruchomienie w łóżku). Ryzyko powstawania strąków jest zwiększone u pacjentów unieruchomionych lub odwodnionych. Zdarzenie takie może być objawowe lub bezobjawowe, może prowadzić do niewydolności nerek i bezmoczności i 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 dawki standardowej. Badania prospektywne u dzieci wykazały zmienną częstość powstawania strąków w przypadku podawania dożylnego – w niektórych badaniach nawet ponad 30%. Częstość występowania wydaje się być mniejsza w przypadku powolnej infuzji (trwającej 20 – 30 minut). Działanie to jest zwykle bezobjawowe, jednakże rzadkich przypadkach strątom towarzyszyły objawy kliniczne takie jak ból, nudności i wymioty. W tych przypadkach zalecane jest leczenie objawowe. Wytrącanie zwykle ustępuje 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania mogą wystąpić takie objawy jak nudności, wymioty i biegunka. Stężenia ceftriaksonu nie można zmniejszyć 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 wewnętrznego, cefalosporyny trzeciej generacji

Kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Powoduje do przerwania biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanów), co prowadzi do lizy i śmierci komórki bakterii.

Mechanizm oporności

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

- Hydroliza przez beta-laktamazy. Ceftriakson może być skutecznie hydrolizowany przez niektóre beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych.
- Zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny w stosunku do antybiotyków beta-laktamowych.
- Nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, która ogranicza dostęp antybiotyków beta-laktamowych do białek wiążących penicyliny w drobnoustrojach Gram-ujemnych.
- Usuwanie leku z komórek bakteryjnych przez pompy błonowe.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) są następujące:

	Test metodą rozcieńczeń (MIC, mg/l)	
	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
Streptococcus (grupy A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Streptococci z grupy 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
Wartości graniczne niezależne od gatunku bakterii ^d		1/2***

- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- Izolaty, w przypadku których wartości MIC ceftriaksonu przekraczają wartość graniczną dla wrażliwości, występują rzadko; w razie ich wykrycia należy przeprowadzić ponowny test i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać do laboratorium referencyjnego.
- Wartości graniczne dotyczą dawki dożylniej 1 g x 1 i dużej dawki wynoszącej co najmniej 2 g x 1.

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 pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)^f
Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę)^f
Streptococcus pyogenes (grupa A)
Streptococcus agalactiae (grupa B)
Streptococcus pneumoniae
Streptococci z grupy *Viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

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

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Tlenowe bakterie 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 zawsze odporne

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Beztlenowe

Clostridium difficile

Inne:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

- £ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są jednocześnie odporne na ceftriakson.
+ Gatunki, dla których zaobserwowano 50% wskaźnik oporności w co najmniej jednym regionie.
% Szczepy wytwarzające ESBL są zawsze odporne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu 500 mg i 1g ceftriaksonu w bolusie średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi odpowiednio około 120 i 200 mg/l. Po dożylniej infuzji 500 mg, 1g i 2 g ceftriaksonu 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/wątrobie, migdałkach, uchu środkowym i błonie śluzowej nosa, kościach oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, opłucnowym, maziówkowym i w wydzielinie gruczołu krokowego. Po wielokrotnym podaniu obserwuje się zwiększenie średniego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) o 8 – 15%; w większości przypadków stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 48 – 72 godzin w zależności od drogi podawania.

Przenikanie do szczególnych tkanek

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

Wiązanie z białkami

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

Metabolizm

Ceftriakson nie jest metabolizowany 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 wynosi około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania ceftriaksonu jest wydłużony u noworodków. W okresie od urodzenia do ukończenia 14 dnia życia stężenie wolnego ceftriaksonu może być dodatkowo zwiększone przez takie czynniki jak 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 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 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 określonych 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

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Wymienione poniżej substancje czynne lub roztwory do rekonstrukcji/rozcieńczenia nie powinny być

podawane łącznie z produktem leczniczym:

Roztworów zawierających ceftriakson nie należy mieszać ani dodawać do innych produktów leczniczych. W szczególności do rozpuszczenia ceftriaksonu ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego nie należy używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera, roztworu Hartmanna lub roztworu do całkowitego żywienia pozajelitowego) ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu. Ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

W piśmiennictwie istnieją doniesienia świadczące o tym, że ceftriakson jest niezgodny z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem i antybiotykami aminoglikozydowymi.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Zrekonstruowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C i przez 72 godziny w temperaturze 2 – 8°C. Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po otwarciu, wówczas odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania przed podaniem produktu ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C w miejscu chronionym przed światłem, chyba że rekonstrukcja/rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylindryczna fiolka 10 ml ze szkła typu I, z szarym korkiem 20 mm z gumy bromobutylovej i jasnożółtym aluminiowym uszczelnieniem typu flip off.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem pacjentowi produkt leczniczy należy zrekonstruować. Ilość rozcieńczalnika użytego do rekonstrukcji zależy od metody podawania.

Wstrzyknięcie dożylne

Ceftriaxone Mylan 500 mg należy rozcieńczyć w 5 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór należy wstrzyknąć w ciągu 1 – 2 minut bezpośrednio do żyły.

Wielkość fiolki	Ilość rozcieńczalnika	Przybliżona objętość końcowa*
500 mg	5 ml	5,4 ml

* wyliczenia w oparciu o wielkość wyporu

Wstrzyknięcie domięśniowe

Ceftriaxone Mylan 500 mg należy rozcieńczyć w 2 ml 1% roztworu chlorowodoru lidokainy. Roztwór należy podawać w głębokim domięśniowym wstrzyknięciu.

Rekonstruowany roztwór należy wstrząsać przez około 2 minuty w celu całkowitego rozpuszczenia ceftriaksonu.

Po rekonstrukcji roztworu do wstrzykiwań domięśniowych z białego lub żółtawego krystalicznego proszku powstaje roztwór o zabarwieniu bladożółtym.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć.

Lek należy rekonstruować/rozcieńczać w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem rekonstruowany roztwór należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Do użycia nadaje się tylko przejrzysty roztwór, bez widocznych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22338

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

04/03/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2015

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftriaxone Mylan, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1,193 g ceftriaksonu sodowego, co odpowiada 1 g ceftriaksonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 3,6 mmol sodu (co odpowiada 83 mg).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftriaxone Mylan jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych o czasie (od urodzenia):

- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Szpitalne zapalenie płuc
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- Zakażenia kości i stawów
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Rzeżączka
- Kiła
- Bakteryjne zapalenie wsierdza

Ceftriaxone Mylan można stosować:

W leczeniu zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych.

W leczeniu rozsianej postaci boreliozy (wczesnej (stadium II) i późnej (stadium III)) u dorosłych i dzieci, w tym noworodków 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 bakteriamią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi wyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Ceftriaxone Mylan 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 uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego 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 dzieci w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg)

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość podawania**	Wskazania do stosowania
1 – 2 g	Raz na dobę	Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Ostre zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
		Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia układu moczowego (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 wsierdzia
		Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć podanie 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 dzieci 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 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 na dobę, zwiększona w kile układu nerwowego do 2 g 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 wytyczne krajowe lub lokalne.

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

2 g raz na dobę przez 14 – 21 dni. Zalecany czas trwania leczenia jest różny; należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

Dzieci i młodzież

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

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

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość podawania**	Wskazania do stosowania
50 – 80 mg/kg mc.	Raz na dobę	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
50 – 100 mg/kg mc. (maks. 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. (maks. 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
100 mg/kg mc. (maks. 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie wsierdza

* 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 dni do 12 lat (< 50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać ceftriakson w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy dziecko jest ciężko chore lub początkowe leczenie nie przynosi poprawy, ceftriakson może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 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 zalecana dawka to 75 – 100 mg/kg mc. (maks. 4 g) raz na dobę przez 10 – 14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

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

50 – 80 mg/kg mc. raz na dobę przez 14 – 21 dni. Zalecany czas trwania leczenia jest różny; należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

Noworodki w wieku 0 – 14 dni

Ceftriakson jest przeciwwskazany u wcześniaków w wieku do 41 tygodni, licząc od daty ostatniej

miesiączki (wiek ciążyowy + wiek chronologiczny).

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość 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 układu moczowego (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 podanie 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 zapalenie ucha środkowego

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

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych

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 wytyczne krajowe lub lokalne.

Czas trwania leczenia

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

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

Sposób podawania

Ceftriaxone Mylan można podawać we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut (zalecany sposób podania) 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 w duże żyły. U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 12 lat dawki dożylne wynoszące 50 mg/kg mc. lub więcej należy podawać w postaci infuzji. U noworodków dawki dożylne należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć potencjalne ryzyko 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, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub jest mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie. W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika zabrania się podawania tak otrzymanego roztworu dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje podane w Charakterystyce produktu leczniczego dla lidokainy.

Ceftriakson jest przeciwwskazany 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 ceftriaksonu (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolkach ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić także w przypadku zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego.

W związku z tym ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.3, 4.4 i 6.2).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek inną cefalosporynę.

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

Ceftriakson jest przeciwwskazany:

u wcześniaków w wieku do 41 tygodni, licząc od ostatniej miesiączki (wiek ciąży + wiek chronologiczny)*

u noworodków urodzonych o czasie (aż do 28 dnia życia):

- z hiperbilirubinemią, żółtaczką, niedoborem albumin we krwi lub kwasica, 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 potencjalne ryzyko 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 dla lidokainy, zwłaszcza dotyczącymi przeciwwskazań.

Roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych obserwowano ciężkie i niekiedy prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać leczenie ceftriaksonem i zastosować odpowiednie leczenie doraźne. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy pacjent nie przebył w przeszłości ciężkiej reakcji nadwrażliwości na ceftriakson, inne cefalosporyny lub jakiegokolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ceftriaksonu u pacjentów z nieciężką reakcją nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie. Obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry (zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), jednakże częstość występowania tych działań jest nieznana (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach u wcześniaków i urodzonych o czasie noworodków w 1 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 precypitacji wewnątrznaczyniowej u pacjentów innych niż noworodki, leczonych ceftriaksonem i roztworami zawierającymi wapń lub innymi produktami zawierającymi wapń. W badaniach *in vitro* wykazano, że u noworodków występuje zwiększone, w porównaniu do innych grup wiekowych, ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu.

U pacjentów, niezależnie od wieku, nie wolno mieszać ani podawać ceftriaksonu jednocześnie z roztworami do podawania dożylnego zawierającymi wapń, nawet jeśli stosuje się różne linie infuzyjne lub podaje się w różne miejsca. Jednak w celu uniknięcia wytrącenia osadu u pacjentów w wieku powyżej 28 dni ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli zestawy do podawania dożylnego są wkłute w różne miejsca lub są wymienione, lub pomiędzy infuzjami zostaną starannie przepłukane fizjologicznym roztworem soli. Jeśli u pacjentów konieczne jest podawanie w ciągłej infuzji zawierających wapń roztworów do całkowitego żywienia pozajelitowego (ang. total parenteral nutrition, TPN), fachowy pracownik służby zdrowia może rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia przeciwbakteryjnego, które nie wiążą się z podobnym ryzykiem wytrącenia się osadu. Jeżeli zastosowanie ceftriaksonu u pacjentów, u których konieczne jest ciągłe żywienie pozajelitowe, zostanie uznane za niezbędne, ceftriakson i roztwory TPN można podawać jednocześnie, ale przez różne linie infuzyjne wkłute w różne miejsca. Inna możliwość to przerwanie infuzji 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 ceftriaksonu (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia ceftriaksonem, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci obserwowano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w tym przypadki zakończone zgonem.

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

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, także ceftriaksonu, obserwowano występowanie zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego związanych ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. Zapalenie może 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 leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę. Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwbakteryjnych może dojść do nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami.

Ciężka niewydolność nerek i wątroby

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

Zaburzenia wyników testów serologicznych

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

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

Sód

Każdy gram produktu Ceftriaxone Mylan zawiera 3,6 mmol sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ceftriakson ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego i może nie nadawać się 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 drobnoustroje odporne 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 dla lidokainy (patrz punkt 4.3). Roztworów zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

Kamica żółciowa

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

Zastój żółci

U pacjentów leczonych ceftriaksonem obserwowano przypadki zapalenia trzustki, spowodowane prawdopodobnie niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów występowały czynniki ryzyka zastojów 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 lub z hiperkalciurią w wywiadzie powinno być rozważone na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

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 Hartmanna, do rekonstrukcji fiolek Ceftriaxone Mylan ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić w przypadku 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 zestawy do podawania dożylnego 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) oraz odpowiednie dostosowanie dawki antagonisty witaminy K do jego wartości zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

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

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 łożyskową. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ceftriaksonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodu, rozwój okołoporodowy ani pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ceftriakson może być podawany podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, tylko jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ceftriakson przenika do mleka ludzkiego w niewielkim stężeniu, ale w dawkach leczniczych produktu nie przewiduje się ich wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Nie można jednak wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie 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 i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia ceftriaksonem mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

W klasyfikacji częstości występowania 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 (częstość 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	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego ^b	Nadkażenie ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Eozynofilia</u> <u>Leukopenia</u> <u>Małopłytkowość</u>	<u>Granulocytopenia</u> <u>Niedokrwistość</u> <u>Zaburzenia krzepnięcia</u>		Niedokrwistość hemolityczna ^b Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomoanafilaktyczna Nadwrażliwość ^b
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Drgawki
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>				<u>Silne zawroty głowy</u>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			<u>Skurcz oskrzeli</u>	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Biegunka</u> ^b <u>Luźne stolce</u>	<u>Nudności</u> <u>Wymioty</u>		Zapalenie trzustki ^b Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczka jąder podkorowych mózgu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Wysypka</u>	<u>Świąd</u>	<u>Pokrzywka</u>	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Cukromocz	<u>Skąpomocz</u> <u>Powstawanie strąków w nerkach (odwracalne)</u>
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 testów nieenzymatycznych ^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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zgłoszone przypadki biegunki po leczeniu ceftriaksonem mogą być związane z *Clostridium difficile*. Należy odpowiednio wyrównać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu

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

Zgłaszano przypadki wytrącania się w nerkach, głównie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, które otrzymywały duże dawki dobowe (np. ≥ 80 mg/kg mc. na dobę) lub duże dawki całkowite (powyżej 10 g) i u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka (np. ograniczenie podaży płynów lub unieruchomienie w łóżku). Ryzyko powstawania strąków jest zwiększone u pacjentów unieruchomionych lub odwodnionych. Zdarzenie takie może być objawowe lub bezobjawowe, może prowadzić do niewydolności nerek i bezmoczności i 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 dawki standardowej. Badania prospektywne u dzieci wykazały zmienną częstość powstawania strąków w przypadku podawania dożylnego – w niektórych badaniach nawet ponad 30%. Częstość występowania wydaje się być mniejsza w przypadku powolnej infuzji (trwającej 20 – 30 minut). Działanie to jest zwykle bezobjawowe, jednakże rzadkich przypadkach strątom towarzyszyły objawy kliniczne takie jak ból, nudności i wymioty. W tych przypadkach zalecane jest leczenie objawowe. Wytrącanie zwykle ustępuje 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania mogą wystąpić takie objawy jak nudności, wymioty i biegunka. Stężenia ceftriaksonu nie można zmniejszyć 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 wewnętrznego, cefalosporyny trzeciej generacji
Kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Powoduje do przerwania biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanów), co prowadzi do lizy i śmierci komórki bakterii.

Mechanizm oporności

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

- Hydroliza przez beta-laktamazy. Ceftriakson może być skutecznie hydrolizowany przez niektóre beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych.
- Zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny w stosunku do antybiotyków beta-laktamowych.
- Nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, która ogranicza dostęp antybiotyków beta-laktamowych do białek wiążących penicyliny w drobnoustrojach Gram-ujemnych.
- Usuwanie leku z komórek bakteryjnych przez pompy błonowe.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) są następujące:

	Test metodą rozcieńczeń (MIC, mg/l)	
	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
Streptococcus (grupy A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Streptococci z grupy 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
Wartości graniczne niezależne od gatunku bakterii ^d		

- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- Izolaty, w przypadku których wartości MIC ceftriaksonu przekraczają wartość graniczną dla wrażliwości, występują rzadko; w razie ich wykrycia należy przeprowadzić ponowny test i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać do laboratorium referencyjnego.
- Wartości graniczne dotyczą dawki dożylniej 1 g x 1 i dużej dawki wynoszącej co najmniej 2 g x 1.

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 pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) ^f
Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) ^f
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Streptococci z grupy *Viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

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

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Tlenowe bakterie 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 zawsze odporne

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Beztlenowe

Clostridium difficile

Inne:

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

£ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są jednocześnie odporne na ceftriakson.

+ Gatunki, dla których zaobserwowano 50% wskaźnik oporności w co najmniej jednym regionie.

% Szczepy wytwarzające ESBL są zawsze odporne.

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 ceftriaksonu 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/wątrobie, migdałkach, uchu środkowym i błonie śluzowej nosa, kościach oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, opłucnowym, maziówkowym i w wydzielinie gruczołu krokowego. Po wielokrotnym podaniu obserwuje się zwiększenie średniego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) o 8 – 15%; w większości przypadków stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 48 – 72 godzin w zależności od drogi podawania.

Przenikanie do szczególnych tkanek

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

Wiązanie z białkami

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

Metabolizm

Ceftriakson nie jest metabolizowany 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 wynosi około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

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

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

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania eliminacji ceftriaksonu nie jest

wydłużony dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu klirensu nerkowego. Wynika to także ze zwiększenia wolnej frakcji ceftriaksonu w osoczu, co przyczynia się do obserwowanego paradoksalnego zwiększenia całkowitego klirensu leku równoległe ze zwiększeniem objętości dystrybucji odpowiadającym zwiększeniu klirensu całkowitego.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania ceftriaksonu jest wydłużony u noworodków. W okresie od urodzenia do ukończenia 14 dnia życia stężenie wolnego ceftriaksonu może być dodatkowo zwiększone przez takie czynniki jak 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 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 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 określonych 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 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Wymienione poniżej substancje czynne lub roztwory do rekonstytucji/rozcieńczania nie powinny być podawane łącznie z produktem leczniczym:

Roztworów zawierających ceftriakson nie należy mieszać ani dodawać do innych produktów leczniczych. W szczególności do rozpuszczenia ceftriaksonu ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego nie należy używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera, roztworu Hartmanna lub roztworu do całkowitego żywienia

pozajelitowego) ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu. Ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

W piśmiennictwie istnieją doniesienia świadczące o tym, że ceftriakson jest niezgodny z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem i antybiotykami aminoglikozydowymi.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Zrekonstruowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C i przez 72 godziny w temperaturze 2 – 8°C. Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po otwarciu, wówczas odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania przed podaniem produktu ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C w miejscu chronionym przed światłem, chyba że rekonstrukcja/rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylindryczna fiolka 10 ml ze szkła typu I, z szarym korkiem 20 mm z gumy bromobutyłowej i jasnozielonym aluminiowym uszczelnieniem typu flip off.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem pacjentowi produkt leczniczy należy zrekonstruować. Ilość rozcieńczalnika użytego do rekonstrukcji zależy od metody podawania.

Wstrzyknięcie dożylnie

Ceftriaxone Mylan 1 g należy rozcieńczyć w 10 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór należy wstrzyknąć w ciągu 2 – 3 minut bezpośrednio do żyły.

Wielkość fiołki	Ilość rozcieńczalnika	Przybliżona objętość końcowa*
1 g	10 ml	10,8 ml

* wyliczenia w oparciu o wielkość wyporu

Wstrzyknięcie domięśniowe

Ceftriaxone Mylan 1 g należy rozcieńczyć w 3,5 ml 1% roztworu chlorowodorku lidokainy. Roztwór należy podawać w głębokim domięśniowym wstrzyknięciu.

Rekonstruowany roztwór należy wstrząsać przez około 2 minuty w celu całkowitego rozpuszczenia

ceftriaksonu.

Po rekonstytucji roztworu do wstrzykiwań domięśniowych z białego lub żółtawego krystalicznego proszku powstaje roztwór o zabarwieniu bladożółtym.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć.

Lek należy rekonstruować/rozcieńczać w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem rekonstruowany roztwór należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Do użycia nadaje się tylko przejrzysty roztwór, bez widocznych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22339

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

04/03/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2015

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2,386 g ceftriaksonu sodowego, co odpowiada 2 g ceftriaksonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 7,2 mmol sodu (co odpowiada 166 mg).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftriaxone Mylan jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych o czasie (od urodzenia):

- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Szpitalne zapalenie płuc
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- Zakażenia kości i stawów
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Rzeżączka
- Kiła
- Bakteryjne zapalenie wsierdzia

Ceftriaxone Mylan można stosować:

W leczeniu zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych.

W leczeniu rozsianej postaci boreliozy (wczesnej (stadium II) i późnej (stadium III)) u dorosłych i dzieci, w tym noworodków 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 bakteriamią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi wyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Ceftriaxone Mylan 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 uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego 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 dzieci w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg)

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość podawania**	Wskazania do stosowania
1 – 2 g	Raz na dobę	Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Ostre zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
		Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia układu moczowego (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 wsierdzia
		Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć podanie 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 dzieci 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 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 na dobę, zwiększona w kile układu nerwowego do 2 g 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 wytyczne krajowe lub lokalne.

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

2 g raz na dobę przez 14 – 21 dni. Zalecany czas trwania leczenia jest różny; należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

Dzieci i młodzież

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

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

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość podawania**	Wskazania do stosowania
50 – 80 mg/kg mc.	Raz na dobę	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
50 – 100 mg/kg mc. (maks. 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. (maks. 4 g)	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
100 mg/kg mc. (maks. 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 dni do 12 lat (< 50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać ceftriakson w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy dziecko jest ciężko chore lub początkowe leczenie nie przynosi poprawy, ceftriakson może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 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 zalecana dawka to 75 – 100 mg/kg mc. (maks. 4 g) raz na dobę przez 10 – 14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

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

50 – 80 mg/kg mc. raz na dobę przez 14 – 21 dni. Zalecany czas trwania leczenia jest różny; należy wziąć pod uwagę wytyczne krajowe lub lokalne.

Noworodki w wieku 0 – 14 dni

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

Dawka ceftriaksonu*	Częstotliwość 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 układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
		Zakażenia kości i stawów
		Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
50 mg/kg mc.	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
		Bakteryjne zapalenie wsierdzia

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć podanie 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 zapalenie ucha środkowego

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

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych

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 wytyczne krajowe lub lokalne.

Czas trwania leczenia

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

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

Sposób podawania

Ceftriaxone Mylan można podawać we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut (zalecany sposób podania) 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 w duże żyły. U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 12 lat dawki dożylne wynoszące 50 mg/kg mc. lub więcej należy podawać w postaci infuzji. U noworodków dawki dożylne należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć potencjalne ryzyko 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, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub jest mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie.

Ceftriakson jest przeciwwskazany u noworodków (w wieku ≤ 28 dni), u których jest konieczne (lub oczekuje się, że będzie konieczne) 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 ceftriaksonu (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolkach ani do dalszego rozcieńczenia przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić także w przypadku zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego.

W związku z tym ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.3, 4.4 i 6.2).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Ceftriakson jest przeciwwskazany:

u wcześniaków w wieku do 41 tygodni, licząc od ostatniej miesiączki (wiek ciąży + wiek chronologiczny)*

u noworodków urodzonych o czasie (aż do 28 dnia życia):

- z hiperbilirubinemią, żółtaczką, niedoborem albumin we krwi 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 potencjalne ryzyko 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 dla lidokainy, zwłaszcza dotyczącymi przeciwwskazań.

Roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych obserwowano ciężkie i niekiedy prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać leczenie ceftriaksonem i zastosować odpowiednie leczenie doraźne. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy pacjent nie przeżył w przeszłości ciężkiej reakcji nadwrażliwości na ceftriakson, inne cefalosporyny lub jakiegokolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ceftriaksonu u pacjentów z nieciężką reakcją nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie. Obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry (zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), jednakże częstość występowania tych działań jest nieznana (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach u wcześniaków i urodzonych o czasie noworodków w 1 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 precypitacji wewnątrznaczyniowej u pacjentów innych niż noworodki, leczonych ceftriaksonem i roztworami zawierającymi wapń lub innymi produktami zawierającymi wapń. W badaniach *in vitro* wykazano, że u noworodków występuje zwiększone, w porównaniu do innych grup wiekowych, ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu.

U pacjentów, niezależnie od wieku, nie wolno mieszać ani podawać ceftriaksonu jednocześnie z roztworami do podawania dożylnego zawierającymi wapń, nawet jeśli stosuje się różne linie infuzyjne lub podaje się w różne miejsca. Jednak w celu uniknięcia wytrącenia osadu u pacjentów w wieku powyżej 28 dni ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli zestawy do podawania dożylnego są wkłute w różne miejsca lub są wymienione, lub pomiędzy infuzjami zostaną starannie przepłukane fizjologicznym roztworem soli. Jeśli u pacjentów konieczne jest podawanie w ciągłej infuzji zawierających wapń roztworów do całkowitego żywienia pozajelitowego (ang. total parenteral nutrition, TPN), fachowy pracownik służby zdrowia może rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia przeciwbakteryjnego, które nie wiążą się z podobnym ryzykiem wytrącenia się osadu. Jeżeli zastosowanie ceftriaksonu u pacjentów, u których konieczne jest ciągłe żywienie pozajelitowe, zostanie uznane za niezbędne, ceftriakson i roztwory TPN można podawać jednocześnie, ale przez różne linie infuzyjne wkłute w różne miejsca. Inna możliwość to przerwanie infuzji 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 ceftriaksonu (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia ceftriaksonem, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci obserwowano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w tym przypadki zakończone zgonem.

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

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, także ceftriaksonu, obserwowano występowanie zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego związanych ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. Zapalenie może 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 leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę. Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwbakteryjnych może dojść do nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami.

Ciężka niewydolność nerek i wątroby

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

Zaburzenia wyników testów serologicznych

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

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

Sód

Każdy gram produktu Ceftriaxone Mylan zawiera 3,6 mmol sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ceftriakson ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego i może nie nadawać się 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 drobnoustroje odporne 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 dla lidokainy (patrz punkt 4.3). Roztworów zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

Kamica żółciowa

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

Zastój żółci

U pacjentów leczonych ceftriaksonem obserwowano przypadki zapalenia trzustki, spowodowane prawdopodobnie niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów występowały czynniki ryzyka zastojów 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 lub z hiperkalciurią w wywiadzie powinno być rozważone na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

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 Hartmanna, do rekonstrukcji fiolek Ceftriaxone Mylan ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić w przypadku 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 zestawy do podawania dożylnego 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) oraz odpowiednie dostosowanie dawki antagonisty witaminy K do jego wartości zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

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

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

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

może dać wynik fałszywie dodatni.

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

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

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 łożyskową. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ceftriaksonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodu, rozwój okołoporodowy ani pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ceftriakson może być podawany podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, tylko jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ceftriakson przenika do mleka ludzkiego w niewielkim stężeniu, ale w dawkach leczniczych produktu nie przewiduje się ich wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Nie można jednak wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie 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 i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia ceftriaksonem mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

W klasyfikacji częstości występowania 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana ^a
Zakażenia		Grzybicze	Rzekomobłoniast	Nadkażenie ^b

i zarażenia pasożytnicze		zakażenie narządów płciowych	e zapalenie jelita grubego ^b	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>eozynofilia</u> , <u>leukopenia</u> <u>Małopłytkowość</u>	<u>Granulocytopenia</u> <u>Niedokrwistość</u> <u>Zaburzenia krzepnięcia</u>		Niedokrwistość hemolityczna ^b Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomoanafilaktyczna Nadwrażliwość ^b
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika				<u>Silne zawroty głowy</u>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			<u>Skurcz oskrzeli</u>	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Biegunka</u> ^b <u>Luźne stolce</u>	<u>Nudności</u> <u>Wymioty</u>		Zapalenie trzustki ^b Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczka jąder podkorowych mózgu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Wysypka</u>	<u>Świąd</u>	<u>Pokrzywka</u>	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Cukromocz	<u>Skąpomocz</u> <u>Powstawanie strąków w nerkach (odwracalne)</u>
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 testów nieenzymatycznych ^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.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zgłoszone przypadki biegunki po leczeniu ceftriaksonem mogą być związane z *Clostridium difficile*. Należy odpowiednio wyrównać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu

Zaobserwowano rzadkie, ciężkie, a w kilku przypadkach zakończone zgonem, działania niepożądane u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie (w wieku < 28 dni) otrzymujących dożylnie ceftriakson i wapń. W badaniu pośmiertnym zaobserwowano strąty soli wapniowej ceftriaksonu

w płucach i nerkach. Duże ryzyko wytrącania się u noworodków wynika z ich małej objętości krwi i dłuższego okresu półtrwania ceftriaksonu w porównaniu z dorosłymi (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zgłaszano przypadki wytrącania się w nerkach, głównie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, które otrzymywały duże dawki dobowe (np. ≥ 80 mg/kg mc. na dobę) lub duże dawki całkowite (powyżej 10 g) i u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka (np. ograniczenie podaży płynów lub unieruchomienie w łóżku). Ryzyko powstawania strąków jest zwiększone u pacjentów unieruchomionych lub odwodnionych. Zdarzenie takie może być objawowe lub bezobjawowe, może prowadzić do niewydolności nerek i bezmoczu i 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 dawki standardowej. Badania prospektywne u dzieci wykazały zmienną częstość powstawania strąków w przypadku podawania dożylnego – w niektórych badaniach nawet ponad 30%. Częstość występowania wydaje się być mniejsza w przypadku powolnej infuzji (trwającej 20 – 30 minut). Działanie to jest zwykle bezobjawowe, jednakże rzadkich przypadkach strątom towarzyszyły objawy kliniczne takie jak ból, nudności i wymioty. W tych przypadkach zalecane jest leczenie objawowe. Wytrącanie zwykle ustępuje 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania mogą wystąpić takie objawy jak nudności, wymioty i biegunka. Stężenia ceftriaksonu nie można zmniejszyć 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 wewnętrznego, cefalosporyny trzeciej generacji

Kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Powoduje do przerwania biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanów), co prowadzi do lizy i śmierci komórki bakterii.

Mechanizm oporności

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

- Hydroliza przez beta-laktamazy. Ceftriakson może być skutecznie hydrolizowany przez

- niektóre beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych.
- Zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny w stosunku do antybiotyków beta-laktamowych.
 - Nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, która ogranicza dostęp antybiotyków beta-laktamowych do białek wiążących penicyliny w drobnoustrojach Gram-ujemnych.
 - Usuwanie leku z komórek bakteryjnych przez pompy błonowe.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) są następujące:

	Rozcieńczenie (MIC, mg/l)	
	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> (grupy A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
<i>Streptococci</i> z grupy <i>Viridans</i>	≤ 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
Wartości graniczne niezależne od gatunku bakterii***		1/2***

- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- Isolaty, w przypadku których wartości MIC ceftriaksonu przekraczają wartość graniczną dla wrażliwości, występują rzadko; w razie ich wykrycia należy przeprowadzić ponowny test i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać do laboratorium referencyjnego.
- Wartości graniczne dotyczą dawki dożylniej 1 g x 1 i dużej dawki wynoszącej co najmniej 2 g x 1.

Skuteczność kliniczna wobec konkretnych drobnoustrojów chorobotwórczych

Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) ^f
Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) ^f
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococci</i> z grupy <i>Viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>

<p><i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp <i>Treponema pallidum</i></p>
<p>Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>[%] <i>Klebsiella pneumoniae</i>[%] <i>Klebsiella oxytoca</i>[%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Beztlenowe</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p>Gatunki zawsze odporne</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Beztlenowe</u> <i>Clostridium difficile</i></p> <p><u>Inne:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

- £ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są jednocześnie odporne na ceftriakson.
+ Gatunki, dla których zaobserwowano 50% wskaźnik oporności w co najmniej jednym regionie.
% Szczepy wytwarzające ESBL są zawsze odporne.

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 ceftriaksonu 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/wątrobie, migdałkach, uchu środkowym i błonie śluzowej nosa, kościach oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, opłucnowym, maziówkowym i w wydzielinie gruczołu krokowego. Po wielokrotnym podaniu obserwuje się zwiększenie średniego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) o 8 – 15%; w większości przypadków stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 48 – 72 godzin w zależności od drogi podawania.

Przenikanie do szczególnych tkanek

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

Wiązanie z białkami

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

Metabolizm

Ceftriakson nie jest metabolizowany 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 wynosi około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

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

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

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

dystrybucji odpowiadającym zwiększeniu klirensu całkowitego.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania ceftriaksonu jest wydłużony u noworodków. W okresie od urodzenia do ukończenia 14 dnia życia stężenie wolnego ceftriaksonu może być dodatkowo zwiększone przez takie czynniki jak 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 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 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 określonych 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 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Wymienione poniżej substancje czynne lub roztwory do rekonstytucji/rozcieńczania nie powinny być podawane łącznie z produktem leczniczym:

Roztworów zawierających ceftriakson nie należy mieszać ani dodawać do innych produktów leczniczych. W szczególności do rozpuszczenia ceftriaksonu ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego nie należy używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera, roztworu Hartmanna lub roztworu do całkowitego żywienia pozajelitowego) ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu. Ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

W piśmiennictwie istnieją doniesienia świadczące o tym, że ceftriakson jest niezgodny z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem i antybiotykami aminoglikozydowymi.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Zrekonstruowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C i przez 72 godziny w temperaturze 2 – 8°C. Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po otwarciu, wówczas odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania przed podaniem produktu ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C w miejscu chronionym przed światłem, chyba że rekonstrukcja/rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylindryczna fiolka 10 ml ze szkła typu I, z szarym korkiem 20 mm z gumy bromobutylowej i niebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu flip off.
Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem pacjentowi produkt leczniczy należy zrekonstruować. Ilość rozcieńczalnika użytego do rekonstrukcji zależy od metody podawania.

Infuzja dożylna

Ceftriaxone Mylan 2 g należy rozpuścić w 40,0 ml jednego z następujących roztworów niezawierających wapnia o stężeniu 50 mg/ml: 10% roztwór dekstrozy do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, roztwór chlorku sodu i roztwór dekstrozy do wstrzykiwań (0,45% chlorku sodu i 2,5% dekstrozy).

Infuzję należy przeprowadzać przez co najmniej 30 minut. Roztworu dożylnego nie wolno podawać przez zestaw, w którym znajduje się, bądź znajdowały się płyny zawierające wapń.

Rekonstruowany roztwór należy wstrząsać przez około 2 minuty w celu całkowitego rozpuszczenia ceftriaksonu.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć.

Lek należy zrekonstruować/rozcieńczać w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem zrekonstruowany roztwór należy obejrzyć pod kątem obecności cząstek stałych

i odbarwień. Do użycia nadaje się tylko przejrzysty roztwór, bez widocznych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22340

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

04/03/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2015