

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lendacin 1 g, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Lendacin 2 g, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lendacin 1 g

1 fiolka zawiera 1 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci ceftriaksonu disodowego trzyipółwodnego.
1 fiolka zawiera 3,6 mmol sodu.

Lendacin 2 g

1 fiolka zawiera 2 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci ceftriaksonu disodowego trzyipółwodnego.
1 fiolka zawiera 7,2 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolki zawierają biały lub żółtawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lendacin jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym u 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 zapalenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- zakażenia kości i stawów
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- rzeżączka
- kiła
- bakteryjne zapalenie wsierdzia

Lendacin można stosować w:

- leczeniu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych;
- leczeniu rozsianej postaci boreliozy (wczesnej [stadium II] i późnej [stadium III]) u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków od 15. dnia życia;
- przedoperacyjnym zapobieganiu zakażeniom miejsc operowanych;
- leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka przypuszczalnie spowodowana przez zakażenie bakteryjne;
- leczeniu pacjentów z bakteremią o dowiedzionym lub podejrzanym związku z którymkolwiek z wymienionych wyżej zakażeniem.

Lendacin należy podawać razem z innymi lekami przeciwbakteryjnymi, jeśli w rozwoju zakażenia możliwy jest współdziałanie patogenów spoza zakresu działania ceftriaksonu, (patrz punkt 4.4).

Ceftriakson należy podawać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami lokalnymi dotyczącymi właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, lokalizacji i rodzaju zakażenia, od wieku oraz czynności wątroby i nerek pacjenta.

W poniższej tabeli przedstawiono dawki zalecane zazwyczaj w poniższych wskazaniach. W szczególnie ciężkich przypadkach należy rozważyć zastosowanie dawki z górnego zakresu dawek zalecanych.

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

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

* W leczeniu potwierdzonej bakteremii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnego zakresu zalecanych dawek.

** W razie stosowania dawek dobowych większych niż 2 g należy rozważyć podawanie produktu leczniczego dwa razy na dobę (co 12 godzin).

Wskazania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat (≥ 50 kg) wymagające szczególnego schematu dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

Lendacin można podać w pojedynczej dawce domięśniowej wynoszącej 1-2 g. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z ciężkim zakażeniem lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii skuteczny może być ceftriakson podawany domięśniowo w dawce dobowej 1-2 g przez 3 dni.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym
2 g w pojedynczej dawce przed operacją.

Rzeżączka

500 mg w pojedynczej dawce domięśniowej.

Kiła

Zalecane na ogół dawki wynoszą od 500 mg do 1 g raz na dobę (zwiększone do 2 g raz na dobę u pacjentów z neurokiłą) przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły (w tym

neurokiły) oparte są na ograniczonych danych. Należy uwzględnić krajowe lub lokalne wytyczne.

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

2 g ceftriaksonu raz na dobę przez 14-21 dni. Zalecany czas trwania leczenia może być różny, dlatego należy uwzględnić krajowe lub lokalne wytyczne.

Dzieci

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

Dzieci o masie ciała 50 kg lub większej powinny otrzymywać zwykłą dawkę dla dorosłych.

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

* W leczeniu potwierdzonej bakteremii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnego zakresu zalecanych dawek.

** W razie stosowania dawek dobowych większych niż 2 g należy rozważyć podawanie produktu leczniczego dwa razy na dobę (co 12 godzin).

Wskazania u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku od 15 dni do 12 lat (<50 kg) wymagające szczególnego schematu dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

W leczeniu początkowym ostrego zapalenia ucha środkowego można podać Lendacin w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane wskazują, że u dzieci z ciężkim zakażeniem lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii skuteczny może być ceftriakson podawany domięśniowo w dawce dobowej 50 mg/kg mc. przez 3 dni.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

50-80 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed operacją.

Kiła

Zalecane na ogół dawki wynoszą 75-100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g) raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły (w tym neurokiły) oparte są na ograniczonych danych. Należy uwzględnić krajowe lub lokalne wytyczne.

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 może być różny, dlatego należy uwzględnić krajowe lub lokalne wytyczne.

Noworodki (w wieku 0-14 dni)

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Lendacin u wcześniaków do 41. tygodnia życia licząc od daty ostatniej miesiączki (wiek płodowy + wiek chronologiczny).

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

* W leczeniu potwierdzonej bakteremii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnego zakresu zalecanych dawek.

Nie należy podawać dawki większej niż 50 mg/kg mc. na dobę.

Wskazania u noworodków w wieku od 0 do 14 dni wymagające szczególnego schematu dawkowania:

Ostre zapalenie ucha środkowego

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

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

20-50 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed operacją.

Kiła

Zalecana na ogół dawka wynosi 50 mg/kg mc. raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły (w tym neurokiły) oparte są na ograniczonych danych. Należy uwzględnić krajowe lub lokalne wytyczne.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od przebiegu choroby. Zgodnie z ogólnymi zasadami antybiotykoterapii, leczenie ceftriaksonem należy kontynuować przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki lub po wykazaniu eradykacji bakterii.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki zalecanej dla dorosłych pod warunkiem zadowalającej czynności nerek i wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują, aby konieczna była modyfikacja dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością nerek.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością wątroby zmniejszenie dawki nie jest konieczne. Jedynie w przypadkach skrajnej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) dawkę dobową ceftriaksonu należy ograniczyć do maksymalnie 2 g.

U pacjentów poddawanych dializie podawanie dodatkowej dawki leku po zakończeniu dializy nie jest konieczne. Ceftriakson nie jest usuwany metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów ze współistniejącą ciężką niewydolnością nerek i wątroby zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Lendacin można podawać w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut (preferowany sposób podania), w powolnym wstrzyknięciu dożylnym przez 5 minut lub w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Lek w dożylnym przerywanym wstrzyknięciu należy podawać przez 5 minut, najlepiej do dużej żyły. Niemowlętom i dzieciom w wieku do 12 lat należy podawać dawki dożylne 50 mg/kg mc. lub większe w infuzji. U noworodków podanie dożylne powinno trwać 60 minut w celu zmniejszenia ryzyka encefalopatii bilirubinowej (patrz punkty 4.3 i 4.4). Wstrzyknięcie domięśniowe należy wykonywać we względnie duży mięsień. Nie należy podawać we wstrzyknięciu w to samo miejsce więcej niż 1 g. Podanie domięśniowe należy brać pod uwagę w sytuacjach, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie.

Jeśli stosuje się roztwór lidokainy jako rozpuszczalnik, roztworu ceftriaksonu nie należy nigdy podawać dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Stosowanie ceftriaksonu jest przeciwwskazane u noworodków (w wieku ≤ 28 dni), jeśli konieczne jest (lub można się spodziewać, że będzie konieczne) podanie im roztworów dożylnych zawierających wapń, w tym ciągłych infuzji zawierających wapń (tj. żywienie pozajelitowe) ze względu na ryzyko wytrącenia się związku ceftriaksonu z wapniem (patrz punkt 4.3).

Do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolce ani do dalszego rozcieńczenia otrzymanego roztworu do podawania dożylnego nie należy stosować rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) ze względu na możliwość powstania strątu. Ceftriakson z wapniem może również wytrącić się, jeśli roztwór ceftriaksonu i roztwory zawierające wapń zostaną zmieszane w tej samej linii dożylniej. Dlatego ceftriaksonu i roztworów zawierających wapń nie należy mieszać ze sobą ani nie podawać jednocześnie (patrz punkty 4.3, 4.4 i 6.2).

W zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym ceftriakson należy podawać na 30 do 90 minut przed zabiegiem.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftriakson lub na inne cefalosporyny.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) na jakiegokolwiek rodzaj antybiotyku beta-laktamowego (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy) w wywiadzie.

Ceftriakson jest przeciwwskazany u:

- wcześniaków do skorygowanego wieku 41 tygodni (tygodnie ciąży + tygodnie życia)*;
- donoszonych noworodków (do 28. dnia życia)
 - z hiperbilirubinemią, żółtaczką lub hipoalbuminemią albo kwasicią, gdyż są to stany, w których wiązanie bilirubiny może być osłabione*;
 - jeśli konieczne jest u nich (lub można się spodziewać, że będzie konieczne) dożylne leczenie wapniem lub podawanie infuzji zawierających wapń, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli ceftriaksonu i wapnia (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.2).

* Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson może wypierać bilirubinę z jej miejsc wiążących z albuminą, co stwarza ryzyko rozwoju encefalopatii bilirubinowej u tych pacjentów.

Przed podaniem ceftriaksonu razem z roztworem lidokainy we wstrzyknięciu domięśniowym należy wykluczyć przeciwwskazania do stosowania lidokainy (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy, zwłaszcza przeciwwskazaniami. Roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie należy nigdy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, opisywano występowanie ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, leczenie ceftriaksonem należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie w stanach nagłych. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy w przeszłości nie występowały u pacjenta ciężkie reakcje nadwrażliwości na ceftriakson, inne cefalosporyny lub na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność podając ceftriakson pacjentom z nieciężką nadwrażliwością na inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie.

Notowano ciężkie skórne działania niepożądane (zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella - toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), ale ich częstość nie jest znana (patrz punkt 4.8).

Interakcja z produktami leczniczymi zawierającymi wapń

Opisywano przypadki zakończonych zgonem reakcji z wytrącaniem się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach wcześniaków i donoszonych noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca. Co najmniej jeden z nich otrzymał ceftriakson i wapń w różnym czasie i przez różne linie dożylnie. W dostępnych danych naukowych nie ma doniesień o potwierdzonych przypadkach wewnątrznaczyniowego wytrącania się soli wapniowej u pacjentów innych niż noworodki, otrzymujących ceftriakson i roztwory zawierające wapń lub jakikolwiek inny produkt zawierający wapń. Badania *in vitro* wykazały, że ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu jest większe u noworodków niż u pacjentów z innych grup wiekowych.

Podając ceftriakson pacjentom z którejkolwiek grupy wiekowej nie należy go mieszać ani jednocześnie podawać dożylnie z żadnymi roztworami zawierającymi wapń, nawet jeśli stosuje się inne linie infuzyjne lub podaje w inne miejsca. Jednak pacjentom w wieku powyżej 28 dni ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać sekwencyjnie, jeden po drugim, jeśli zastosuje się linie dożylnie umieszczone w różnych miejscach lub jeśli linie dożylnie zostaną wymienione lub dokładnie wypłukane między infuzjami roztworem soli fizjologicznej w celu uniknięcia wytrącenia się soli. U pacjentów, u których konieczne jest podawanie ciągłych infuzji roztworów do żywienia pozajelitowego (ang. TPN), zawierających wapń, personel medyczny może rozważyć alternatywne leczenie przeciwbakteryjne, z którym nie wiąże się podobne ryzyko wytrącenia się soli. Jeśli podawanie ceftriaksonu pacjentom odżywianym pozajelitowo jest konieczne, odpowiednie roztwory i ceftriakson można podawać równolegle, ale przez różne linie dożylnie umieszczone w innych miejscach. Alternatywnie, infuzje roztworu do żywienia pozajelitowego można przerwać na czas podania ceftriaksonu, z możliwością wypłukania linii infuzyjnej między podaniem obu 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 ustalono dla dawek opisanych w działach „Dawkowanie” i „Sposób podawania” (patrz punkt 4.2). Badania wykazały, że ceftriakson, tak jak niektóre inne cefalosporyny, może wypierać bilirubinę z jej połączeń z albuminami surowicy.

Stosowanie produktu Lendacin jest przeciwwskazane u wcześniaków i donoszonych niemowląt ze względu na ryzyko rozwoju encefalopatii bilirubinowej (patrz punkt 4.3).

Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cefalosporyny (w tym ceftriakson) obserwowano rozwój niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, również zakończone zgonem, notowano zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Jeśli w trakcie stosowania ceftriaksonu wystąpi u pacjenta niedokrwistość, należy wziąć pod uwagę możliwość jej związku z leczeniem i odstawić produkt leczniczy do czasu ustalenia przyczyny niedokrwistości.

Długotrwałe leczenie

Podczas długotrwałego leczenia należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi.

Zapalenie jelita grubego, nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym ceftriaksonu, notowano występowanie związanego z leczeniem zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Ich nasilenie może sięgać od lekkiego do zagrażającego życiu. Takie rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po leczeniu ceftriaksonem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć odstawienie ceftriaksonu i zastosowanie specyficznego leczenia zakażenia *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwbakteryjnych, możliwe jest nadkażenie niewrażliwymi drobnoustrojami.

Ciężka niewydolność nerek i wątroby

U pacjentów ze ciężką niewydolnością nerek i wątroby zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

Wpływ na testy serologiczne i badania diagnostyczne

Ceftriakson może powodować fałszywie dodatnie wyniki testu Coombsa i testu wykrywającego galaktozemię (patrz punkt 4.8).

Ceftriakson może dawać fałszywie dodatnie wyniki nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy w moczu. Do oznaczenia glukozurii w trakcie leczenia ceftriaksonem należy stosować metody enzymatyczne (patrz punkt 4.8).

Sód

Każdy gram produktu Lendacin zawiera 3,6 mmol sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Zakres działania przeciwbakteryjnego ceftriaksonu jest ograniczony, dlatego jego stosowanie w monoterapii niektórych rodzajów zakażeń wywołanych przez niepotwierdzony patogen, może nie być właściwe (patrz punkt 4.2). Do leczenia zakażeń wywołanych przez wiele bakterii, wśród których podejrzewa się bakterie odporne na ceftriakson, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego antybiotyku.

Zastosowanie lidokainy

Jeśli jako rozpuszczalnik stosuje się roztwór lidokainy, roztwory ceftriaksonu należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym. Przed zastosowaniem należy uwzględnić

przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia i inne ważne informacje zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy (patrz punkt 4.3). Roztworu z lidokainą nie należy nigdy podawać dożylnie.

Kamica żółciowa

W razie zaobserwowania cieni w badaniu ultrasonograficznym, należy rozważyć możliwość obecności złogów soli wapniowej ceftriaksonu. Cienie takie, które mylono z kamieniami żółciowymi, obserwowano w badaniach ultrasonograficznych pęcherzyka żółciowego częściej po zastosowaniu ceftriaksonu w dawce dobowej 1 g i większej. Należy zachować szczególną ostrożność u dzieci. Cienie te znikają po zakończeniu lub przerwaniu leczenia ceftriaksonem i rzadko wywołują objawy. Jeśli wystąpią objawy kliniczne, zaleca się leczenie zachowawcze (bez postępowania chirurgicznego). Decyzja o przerwaniu leczenia ceftriaksonem, podjęta na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka, należy do lekarza (patrz punkt 4.8).

Zastój żółci

U pacjentów leczonych ceftriaksonem notowano przypadki zapalenia trzustki, którego przyczyną może być zastój żółci (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów występowały czynniki ryzyka zastoju żółci i powstawania złogów („błotka żółciowego“), na przykład wcześniejsza operacja, ciężka choroba lub całkowite żywienie pozajelitowe. Nie można wykluczyć, że wytrącanie się ceftriaksonu w żółci stanowi czynnik wyzwalający lub towarzyszący.

Kamica nerkowa

Opisywano przypadki kamicy nerkowej, która ustępowała po odstawieniu ceftriaksonu (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy kliniczne, należy wykonać badanie ultrasonograficzne. Zastosowanie ceftriaksonu u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie lub z hiperkalciurią lekarz powinien rozważyć po dokonaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolce ani do dalszego rozcieńczania otrzymanego roztworu do podawania dożylnego nie należy stosować rozcieńczalników zawierających wapń (tj. roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna), ze względu na możliwość wytrącania się osadu. Sól wapniowa ceftriaksonu może się również wytrącić, gdy ceftriakson zmiesza się w tej samej linii dożylny z roztworami zawierającymi wapń. Nie podawać ceftriaksonu jednocześnie z zawierającymi wapń roztworami do podawania dożylnego, w tym z zawierającymi wapń roztworami do infuzji ciągłych (takimi jak stosowane w odżywianiu pozajelitowym), podawanymi przez kranik trójdrożny (łącznik Y). Jednak u pacjentów innych niż noworodki, ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać sekwencyjnie (jeden po drugim), jeśli między kolejnymi infuzjami linie dożylny zostaną dokładnie wypłukane odpowiednim płynem. Badania *in vitro* z zastosowaniem osocza osób dorosłych i uzyskanego z krwi pępowinowej osocza noworodków wykazały większe ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu u noworodków (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Jednoczesne stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może nasilać antagonistyczne działanie wobec witaminy K i zwiększać ryzyko krwawienia. Zaleca się częste kontrolowanie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) i odpowiednie dostosowywanie dawki antagonisty witaminy K zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

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

W badaniu *in vitro* obserwowano antagonistyczne działanie chloramfenikolu i ceftriaksonu. Znaczenie

kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

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

U pacjentów leczonych ceftriaksonem wyniki testu Coombsa mogą być fałszywie dodatnie.

Ceftriakson, tak jak inne antybiotyki, może spowodować fałszywie dodatni wynik testu wykrywającego galaktozemię.

Podobnie wyniki nieenzymatycznych metod oznaczania stężenia glukozy w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Z tego względu stężenie glukozy w moczu podczas leczenia ceftriaksonem należy oznaczać metodą enzymatyczną.

Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek ceftriaksonu i silnie działających leków moczopędnych (np. furosemidu) nie obserwowano zaburzeń czynności nerek.

Jednocześnie podawany probenecyd nie zmniejsza eliminacji ceftriaksonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ceftriakson przenika przez barierę łożyskową. Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania ceftriaksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i (lub) płodu ani na rozwój przed- i pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ceftriakson powinien być podawany podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym jej trymestrze, tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ceftriakson przenika do mleka kobiecego w małym stężeniu, ale ceftriakson stosowany w dawkach leczniczych nie powinien mieć żadnego wpływu na karmione piersią niemowlę. Nie można jednak wykluczyć ryzyka biegunki i grzybiczego zakażenia błon śluzowych. Należy też brać pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania ceftriaksonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość działań niepożądanych ustalono na podstawie danych z badań klinicznych:

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 $< 1/1000$)

bardzo rzadko (<1/10 000)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybicze zakażenie narządów płciowych	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego ^b	Nadkażenie ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Leukopenia Małopłytkowość	Granulocytopenia Niedokrwistość Zaburzenia krzepnięcia		Niedokrwistość hemolityczna ^b Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomoanafilaktyczna Reakcja nadwrażliwości ^b
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^b Luźne stolce	Nudności Wymioty		Zapalenie trzustki ^b Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			Powstawanie strąków w pęcherzyku żółciowym ^b Żółtaczka jader podkorowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd	Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ^b Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Glukozuria	Skąpomocz Powstawanie strąków w nerkach (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie żył Ból w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Obrzęk Dreszcze	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Fałszywie dodatnie wyniki testu Coombsa ^b Fałszywie dodatnie wyniki testu wykrywającego galaktozemię ^b Fałszywie dodatnie

				wyniki nieenzymatycznych metod oznaczenia glukozy ^b
--	--	--	--	---

^a Na podstawie zgłoszeń po dopuszczeniu ceftriaksonu do obrotu. Ponieważ działania te zgłaszane są dobrowolnie i dotyczą populacji o nieokreślonej liczebności, nie można wiarygodnie oszacować ich częstości. Dlatego częstość określono jako nieznaną.

^b Patrz punkt 4.4

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Istnieją doniesienia o występowaniu biegunki po zastosowaniu ceftriaksonu, która może być związana z zakażeniem *Clostridium difficile*. Należy wdrożyć odpowiednie postępowanie w celu zapewnienia równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu

Rzadko opisywano ciężkie i w niektórych przypadkach zakończone zgonem reakcje niepożądane u wcześniaków i donoszonych noworodków (w wieku poniżej 28 dni), otrzymujących dożylnie ceftriakson i wapń. U zmarłych dzieci stwierdzano wytrącenie się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i w nerkach. Duże ryzyko wytrącania się soli u noworodków spowodowane jest małą objętością krwi oraz dłuższym niż u dorosłych okresem półtrwania ceftriaksonu (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Opisywano przypadki wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu w nerkach, głównie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, otrzymujących albo duże dawki (np. ≥ 80 mg/kg mc./dobę), albo dawki całkowite przekraczające 10 g i mających inne czynniki ryzyka (np. ograniczoną podaż płynów, unieruchomienie w łóżku itd.). Ryzyko wytrącenia się soli zwiększa się u pacjentów unieruchomionych lub odwodnionych. Zjawisko to może przebiegać z objawami lub bezobjawowo, może prowadzić do niewydolności nerek i bezmocz, ale jest odwracalne po przerwaniu stosowania ceftriaksonu (patrz punkt 4.4).

Obserwowano wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym, głównie u pacjentów otrzymujących dawki większe od zalecanych dawek standardowych. Prospektywne badania u dzieci wykazały różną częstość powstawania strąków soli po podaniu dożylnym; w niektórych badaniach do ponad 30%. Wydaje się, że częstość ta jest mniejsza po zastosowaniu powolnej infuzji (trwającej 20 do 30 minut). Wytrącanie się soli jest zwykle bezobjawowe, ale rzadko może przebiegać z takimi objawami, jak ból, nudności i wymioty. W takich przypadkach zaleca się leczenie objawowe. Wytrącanie się soli jest zwykle odwracalne po przerwaniu stosowania ceftriaksonu (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

Po przedawkowaniu mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka. Stężenia ceftriaksonu we krwi nie można zmniejszyć metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie ma specyficznej odtrutki. Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicylinę (PBP). Powoduje to przerwanie syntezy ściany komórkowej (peptydoglikan), co prowadzi do lizy i śmierci komórki bakterii.

Oporność

Jedne lub więcej z poniższych mechanizmów może prowadzić do oporności bakterii na ceftriakson:

- ♦ hydroliza przez beta-laktamazy, w tym beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), karbapenemazy i enzymy typu AmpC (cefalosporynazy chromosomalne), które mogą być indukowane lub stale wytwarzane przez niektóre gatunki tlenowych bakterii Gram-ujemnych z derepresorowanym genem beta-laktamazy;
- ♦ zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę do ceftriaksonu;
- ♦ nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych;
- ♦ pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

Stężenia graniczne w testach wrażliwości

Niżej przedstawiono graniczne wartości minimalnego stężenia granicznego (MIC) określonego przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST):

Patogeny	Metoda rozcieńczeniowa (MIC, mg/l)	
	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a	a
<i>Streptococcus spp.</i> (grupa serologiczna A, B, C, G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 ^c	>2
Paciorkowce zieleniejące	≤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 niezwiązane z gatunkiem bakterii	≤1 ^d	>2

^a Wrażliwość na ceftriakson określono na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

^b Wrażliwość na ceftriakson określono na podstawie wrażliwości na penicylinę.

^c Wyizolowane szczepy z MIC ceftriaksonu powyżej granicznej wartości wrażliwości występują rzadko. W razie ich wykrycia należy wykonać ponowny test i, jeśli wynik potwierdzi się, przesłać do laboratorium referencyjnego.

^d Stężenia graniczne dotyczą dawki dożylniej 1 g raz na dobę oraz dużej dawki ≥2 g raz na dobę.

Skuteczność kliniczna wobec wybranych patogenów

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w wypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[‡]
Gronkowce koagulazoujemne (wrażliwe na metycylinę)[‡]
Streptococcus pyogenes (grupa A)
Streptococcus agalactiae (grupa B)
Streptococcus pneumoniae
Paciorkowce zieleniejące

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 występuje 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

Bakterie beztlenowe

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Organizmy o oporności wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Bakterie beztlenowe

Clostridium difficile

Inne

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

‡ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na ceftriakson.

+ Na co najmniej jednym obszarze oporność wynosi ponad 50%.

% 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 przybliżone stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, 80, 150 i 250 mg/l. Po wstrzyknięciu domięśniowym średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu stanowi w przybliżeniu połowę stężenia obserwowanego po dożylnym podaniu równoważnej dawki. Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym domięśniowym podaniu dawki 1 g wynosi około 81 mg/l i jest osiągane po 2 do 3 godzin od podania. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu po podaniu domięśniowym jest takie samo, jak uzyskiwane po dożylnym podaniu równoważnej dawki.

Dystrybucja

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

Przenikanie do szczególnych tkanek

Ceftriakson przenika przez opony mózgowo-rdzeniowe.. Przenikanie to jest największe przez opony mózgowo-rdzeniowe zmienione zapalnie. Średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi do 25% stężenia w osoczu, zaś u pacjentów bez stanu zapalnego opon - 2% stężenia w osoczu. Maksymalne stężenie ceftriaksonu w CSF po wstrzyknięciu dożylnym osiągane jest w ciągu około 4-6 godzin. Ceftriakson przenika przez barierę łożyskową i przenika w małym stężeniu do mleka matki (patrz punkt 4.6).

Wiązanie z białkami

W osoczu ceftriakson wiąże się odwracalnie z albuminami. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 95% przy stężeniach poniżej 100 mg/l i zmniejsza się do 85% przy stężeniu w osoczu 300 mg/l.

Metabolizm

Ceftriakson nie jest metabolizowany przez organizm, ale jest przekształcany przez florę jelitową do nieczynnych metabolitów.

Wydalenie

Klirens osoczowy całkowitego ceftriaksonu (związanego i niezwiązanego) wynosi 10-22 ml/min. Klirens nerkowy wynosi 5-12 ml/min. 50-60% ceftriaksonu wydalone jest w postaci niezmienionej

w moczu, głównie w procesie filtracji kłębuszkowej, a 40-50% wydalane jest w postaci niezmienionej z żółcią. Okres półtrwania w okresie eliminacji całkowitego ceftriaksonu wynosi u dorosłych około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania ceftriaksonu w fazie eliminacji nie jest wydłużony na skutek kompensacyjnego zwiększenia klirensu nerkowego. Wynika to także ze zwiększenia wolnej frakcji ceftriaksonu w osoczu, co przyczynia się do obserwowanego paradoksalnego zwiększenia całkowitego klirensu leku wraz ze zwiększeniem objętości dystrybucji odpowiadającym zwiększeniu klirensu całkowitego.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest zwykle około 2 do 3 razy dłuższy niż u młodych dorosłych.

Dzieci

Okres półtrwania ceftriaksonu jest wydłużony u noworodków. W okresie od urodzenia do 14. dnia życia stężenie wolnego ceftriaksonu może być dodatkowo zwiększone przez takie czynniki, jak zmniejszona filtracja kłębuszkowa i zmienione wiązanie się z białkami. W dzieciństwie okres półtrwania jest krótszy niż u noworodków lub dorosłych.

Klirens osoczowy i objętość dystrybucji całkowitego ceftriaksonu są większe u noworodków, niemowląt i dzieci niż u dorosłych.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka ceftriaksonu jest nieliniowa, a wszystkie podstawowe parametry farmakokinetyczne (z wyjątkiem okresu półtrwania w fazie eliminacji) są zależne od dawki i, jeśli odnieść się do całkowitego stężenia leku, zwiększają się w stopniu mniejszym niż proporcjonalny do dawki. 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.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Tak jak dla innych antybiotyków beta-laktamowych, farmakokinetyczno-farmakodynamicznym wskaźnikiem wykazującym najlepszą korelację ze skutecznością *in vivo* jest procent czasu między podaniem kolejnych dawek, w którym stężenie niezwiązanego ceftriaksonu jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) dla poszczególnych gatunków bakterii (tzn. %T >MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach dowodzą, że u psów i małp duże ilości soli wapniowej ceftriaksonu prowadzą do odwracalnego powstawania złogów i strąków w pęcherzyku żółciowym.

Badania na zwierzętach nie dowiodły toksycznego wpływu na reprodukcję ani genotoksyczności. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftriaksonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów zawierających ceftriakson nie należy mieszać ani podawać razem z roztworami zawierającymi inne leki. W szczególności do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolce lub dalszego rozcieńczenia otrzymanego roztworu do podawania dożylnego nie należy stosować rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) ze względu na możliwość wytracania się soli. Ceftriaksonu nie mieszać ani nie podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

Na podstawie doniesień z piśmiennictwa można wnioskować, że ceftriakson wykazuje niezgodność z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem i aminoglikozydami.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: 3 lata.

Sporządzony roztwór: do natychmiastowego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony roztwór

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania, który nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania

Lendacin 1 g

Przezroczyste fiolki ze szkła typu III o pojemności 15 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Lendacin 2 g

Przezroczyste fiolki ze szkła typu III o pojemności 30 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Zawartość opakowania

- pojedyncze opakowanie zawierające 1 fiolkę
- opakowanie szpitalne, zawierające 5×1, 10×1, 10, 25, 50 i 100 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ceftriaksonu nie należy mieszać w tej samej strzykawce z żadnym innym lekiem oprócz 1% roztworu chlorowodoru lidokainy (wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych).

Do rozpuszczania produktu Lendacin nie stosować rozpuszczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna, gdyż mogą powstawać strąty.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Lendacin 1 g należy rozpuścić w 3,5 ml 1% roztworu chlorowodoru lidokainy.

Lendacin 2 g należy rozpuścić w 7,0 ml 1% roztworu chlorowodoru lidokainy.

Roztwór należy podawać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

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

Roztworów z lidokainą nie należy podawać dożylnie.

Wstrzyknięcie dożylnie

Lendacin 1 g należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań.

Wstrzykiwać przez co najmniej 2 do 4 minut bezpośrednio do żyły lub przez dren do infuzji dożylnych.

Infuzja dożylna

1 g do 2 g produktu Lendacin należy rozpuścić w 20 do 40 ml jednego z następujących roztworów do wlewów dożylnych niezawierających jonów wapnia: 0,9% roztwór chlorku sodu, 0,45% roztwór chlorku sodu w 2,5% roztworze glukozy, 5% lub 10% roztwór glukozy, 6% roztwór dekstranu w 5% roztworze glukozy, 6-10% roztwór hydroksyetyloskrobi.

Patrz także informacje w punkcie 6.2.

Infuzję należy podawać przez co najmniej 30 minut.

Podczas sporządzania roztworu do wstrzykiwań domięśniowych lub dożylnych, z białego lub żółtawo-pomarańczowego krystalicznego proszku powstaje roztwór o zabarwieniu bladożółtym lub bursztynowym.

Sporządzony roztwór należy obejrzeć. Do użycia nadaje się tylko przejrzysty roztwór bez widocznych cząstek. Produkt po rozpuszczeniu przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lendacin 1 g Pozwolenie nr 15584

Lendacin 2 g Pozwolenie nr 15585

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.07.2015 r.