

Sprawdzono
pod względem merytorycznym

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. Nazwa produktu leczniczego

Ceftriaxon-MIP i.v. /i.m. 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych i wstrzykiwań domięśniowych

Ceftriaxon-MIP i.v. 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych

2. Skład jakościowy i ilościowy

Ceftriaxon-MIP i.v. /i.m. 1 g: 1 fiolka proszku zawiera 1,193 g ceftriaksonu sodowego, co odpowiada 1,0 g ceftriaksonu

Ceftriaxon-MIP i.v. 2 g: 1 fiolka proszku zawiera 2,386 g ceftriaksonu sodowego, co odpowiada 2,0 g ceftriaksonu

3. Postać farmaceutyczna

Ceftriaxon-MIP i.v. /i.m. 1g proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych i wstrzykiwań domięśniowych

Ceftriaxon-MIP i.v. 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftriakson stosuje się w następujących zakażeniach:

- zakażenia dróg oddechowych: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* lub *Serratia marcescens*,
- zakażenia uszu, nosa i gardła: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (w tym szczepy produkujące beta-laktamazy) lub *Moraxella catarrhalis* (w tym szczepy produkujące beta-laktamazy),
- zakażenia dróg moczowych: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* or *Klebsiella pneumoniae*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia ran: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, paciorkowce z grupy *Viridans*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, * *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis** lub *Peptostreptococcus species*.
- zakażenia narządów płciowych, w tym rzeżączka: *Neisseria gonorrhoeae*, w tym szczepy wytwarzające oraz nie wytwarzające peniciliny. Ceftriakson nie działa na *Chlamydia trachomatis*.
- zakażenia wewnątrz jamy brzusznej: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium species* (większość szczepów *Clostridium difficile* jest oporna) lub *Peptostreptococcus spp.*,

- zakażenia kości i stawów: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* lub *Enterobacter spp.*
- posocznica: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* lub *Klebsiella pneumoniae*.
- zapalenie opon mózgowych: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* lub *Streptococcus pneumoniae*. Ceftriakson zastosowany w niewielkiej grupie pacjentów był również skuteczny w zakażeniach wywołanych przez *Staphylococcus epidermidis** i *Escherichia coli**
- zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością,
- zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń,
- borelioza z Lyme wywoływana przez *Borrelia burgdorferi* (zwłaszcza stadium II i III).

(* - skuteczność potwierdzona w badaniach u mniej niż 10 pacjentów)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej zazwyczaj stosuje się następujące dawkowanie:

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat

1 do 2 g ceftriaksonu 1 raz na dobę.

W przypadku zakażeń zagrażających życiu (posocznica, wewnątrzszpitalne zapalenia płuc, bakteryjne zapalenia opon mózgowych) oraz w przypadku zakażeń spowodowanych drobnoustrojami o umiarkowanej wrażliwości na lek można zwiększyć dawkę i podawać 4 g jeden raz na dobę.

Niemowlęta od 15 dnia życia i dzieci do 12 lat

Zależnie od ciężkości zakażenia podaje się od 20 do 80 mg ceftriaksonu na kg mc./dobę. U dzieci o masie 50 kg i większej, konieczne jest zastosowanie dawki przyjętej dla dorosłych.

Wcześnieiki i noworodki do 14 dnia życia

Ze względu na niedojrzałość narządów zaleca się nie przekraczanie dawki 50 mg/kg mc./dobę. Infuzja dożylna powinna trwać co najmniej 60 min., w celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka wystąpienia encefalopatii spowodowanej nagłym wzrostem stężenia bilirubiny (patrz pkt. Przeciwwskazania).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów powyżej 65 lat można stosować bez zmian te same zasady dawkowania, jak u pacjentów dorosłych.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Jeżeli czynność wątroby jest prawidłowa, nie jest konieczne zmniejszanie dawki.
W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < niż 10 ml/min) dawka dobową nie powinna przekraczać 2 g.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Jeśli nerki funkcjonują prawidłowo nie jest konieczne zmniejszenie dawki (patrz pkt. 4.8 Działania niepożądane).

Dawkowanie u pacjentów z jednoczesnym uszkodzeniem wątroby i nerek

W przypadku jednoczesnego ciężkiego uszkodzenia nerek i wątroby należy regularnie kontrolować stężenie ceftriaksonu w osoczu i w zależności od wyniku dostosowywać dawkę.

Dawkowanie u pacjentów dializowanych

U pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej nie jest konieczne zwiększanie dawki.
Ze względu jednak na możliwość zmniejszonego wskaźnika eliminacji u tych pacjentów należy kontrolować stężenie leku w osoczu.

Dawkowanie u pacjentów z zapaleniem opon mózgowych

U niemowląt i dzieci leczenie rozpoczyna się od podawania raz na dobę dawki 100 mg/kg mc. (jednak nie więcej niż 4 g na dobę). Z chwilą określenia wrażliwości drobnoustroju na działanie leku, dawkę można odpowiednio zmniejszyć. W zależności od rodzaju drobnoustrojów skuteczny jest następujący schemat terapii:

Neisseria meningitidis – 4 dni

Haemophilus influenzae – 6 dni

Streptococcus pneumoniae – 7 dni

Dawkowanie u pacjentów z boreliozą z Lyme

Dzieci przez 14 dni otrzymują dawkę 50 mg/kg mc. raz na dobę (do maksymalnej dawki 2g)
U dorosłych jednorazowa dawka dobową wynosi 2 g. W literaturze są doniesienia o stosowaniu dobowej dawki 4 g w przypadku ciężkich zakażeń.
Stosowanie Ceftriaksonu-MIP domięśniowo nie jest odpowiednie do leczenia neuroboreliozy.

Dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym

Zaleca się jednorazowe podanie odpowiedniej do wieku pacjenta pojedynczej dawki ceftriaksonu na 30 do 90 minut przed operacją.

Dawkowanie u pacjentów z rzeżączką

Domięśniowo u dorosłych stosuje się jednorazowo dawkę 250 mg ceftriaksonu.
Roztworu zawierającego lidokainę do iniekcji domięśniowej nie podawać dożylnie.
Iniekcja domięśniowa bez lidokainy jest bolesna.

Sposób podawania

Ceftriaxon może być podawany w postaci bolusu dożylnego, infuzji dożylniej lub iniekcji domięśniowej po przygotowaniu roztworu zgodnie z instrukcją dotyczącą przygotowania leku do stosowania. Dawka i sposób podania powinny być zależne od ciężkości i miejsca zakażenia, wrażliwości wywołujących zakażenie drobnoustrojów oraz wieku i stanu ogólnego pacjenta. Iniekcja dożylna powinna być podawana bezpośrednio do żyły co najmniej przez 2-4 minuty lub w postaci infuzji dożylniej.

Iniekcja domięśniowa powinna być stosowana tylko w wyjątkowych, klinicznie uzasadnionych przypadkach po rozważeniu ryzyka i korzyści.

Ceftriaxon przygotowany do podania domięśniowego powinien być rozpuszczony w roztworze chlorowodoru lidokainy i podany głęboko w duży mięsień pośladkowy. Maksymalna dawka dobową podaną domięśniowo nie powinna przewyższać 2 g, przy czym w jeden mięsień (po jednej stronie ciała) zaleca się wstrzyknąć nie więcej niż 1g. Iniekcja domięśniowa bez lidokainy jest bolesna. W przypadku zastosowania jako rozpuszczalnika lidokainy należy wziąć pod uwagę charakterystykę produktu leczniczego lidokainy.

Czas trwania wlewu powinien wynosić co najmniej 30 min.

Wskazówki

Czas trwania leczenia zależy od przebiegu choroby. Powinno ono trwać co najmniej jeszcze przez 3 dni od ustąpienia gorączki.

4.3 Przeciwwskazania

Leku Ceftriaxon-MIP nie należy stosować u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na antybiotyki z grupy cefalosporyn.

Nie stosować leku Ceftriaxon-MIP u noworodków i wcześniaków z hiperbilirubinemią u których istnieje ryzyko rozwoju encefalopatii bilirubinowej, z kwasicą lub hipoalbuminemią oraz u wcześniaków u których zdolności wiązania bilirubiny są zmniejszone.

Nie stosować domięśniowo leku Ceftriaxon-MIP u dzieci poniżej 2 roku życia.

Nie stosować domięśniowo leku Ceftriaxon-MIP w ciąży i w okresie laktacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli wystąpi wstrząs anafilaktyczny należy natychmiast podjąć środki zaradcze.

Należy zachować ostrożność stosując Ceftriaxon-MIP u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na penicyliny (szczególnie, gdy wystąpił w przeszłości wstrząs anafilaktyczny) lub inne antybiotyki betalaktamowe, gdyż znane są przypadki alergii krzyżowej na cefalosporyny i te antybiotyki.

W ciężkiej niewydolności nerek z współistniejącą niewydolnością wątroby należy regularnie kontrolować stężenie leku w surowicy.

W przypadku długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować morfologię i obraz krwi.

U pacjentów na diecie o niskiej zawartości sodu należy wziąć pod uwagę zawartość sodu w preparacie (patrz punkt 2. Skład jakościowy i ilościowy)

Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła u pacjenta biegunka można przypuszczać, że wystąpiło rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, które może zagrażać życiu pacjenta. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić Ceftriaxon-MIP i rozpocząć odpowiednią terapię (np. doustne podawanie wankomycyny 4 x 250 mg na dobę). Przeciwwskazane jest podawanie preparatów hamujących perystaltykę i działających zapierająco.

U pacjentów w trakcie dializy nie są konieczne dodatkowe uzupełnienia dawki. Stężenie w surowicy powinno być jednak kontrolowane.

Podczas ultradźwiękowych badań pęcherzyka żółciowego stwierdzono zacienienia, które zniknęły po odstawieniu leku lub po zakończeniu leczenia ceftriaksonem. Zacienienia te spowodowane były wytrącaniem się soli wapniowych ceftriaksonu i występowały zazwyczaj po podaniu dużych dawek. Rzadko, gdy wytrącanie się osadów wywołuje objawy kliniczne, takie jak np. bóle brzucha, zaleca się zastosowanie niechirurgicznych metod postępowania lub rozważenie możliwości przerwania podawania ceftriaksonu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ceftriaksonu i aminoglikozydów lub leków działających diuretycznie np. furosemidu, chociaż nie ma dowodów by ceftriakson zwiększał nefrotoksyczność podczas jednoczesnego stosowania z tymi lekami.

Jak dotychczas nie zaobserwowano nasilenia nerkowej toksyczności tobramycyny pod wpływem działania ceftriaksonu.

Probenecyd nie ma wpływu na wydalanie ceftriaksonu.

Należy unikać łączenia leku Ceftriaxon-MIP z antybiotykami, które hamują przemianę bakterii nie zabijając ich (np. chloramfenikol), ponieważ *in vitro* stwierdzono działanie antagonistyczne.

Zgodność z płynami do wlewów – patrz pkt. 6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

U pacjentów leczonych ceftriaksonem może pojawić się fałszywie dodatni odczyn Coombsa, oraz, tak jak podczas stosowania innych cefalosporynyn może wystąpić fałszywie dodatni test galaktozemii. Podobnie nieenzymatyczne metody badania glukozy w moczu mogą dać wynik fałszywie dodatni. Dlatego też badanie glukozy w moczu w trakcie leczenia ceftriaksonem powinno być wykonane metodą enzymatyczną.

4.6 Cięża i laktacja

Ceftriakson przenika przez łożysko.

Nie udowodniono nieszkodliwości stosowania leku Ceftriaxon-MIP u kobiet ciężarnych. Badania nad reprodukcją przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na płód i noworodki, działania teratogennego, negatywnego oddziaływania na płodność mężczyzn i kobiet, mającego wpływ na poród lub rozwój około- lub poporodowy.

Ceftriaxon-MIP nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych, szczególnie w pierwszych trzech miesiącach ciąży, jeżeli nie jest to niezbędnie konieczne.

Ceftriakson w niewielkich ilościach przenika do mleka matki i dlatego w okresie stosowania leku nie należy karmić piersią.

Leku Ceftriaxon-MIP 1 g podawanego domięśniowo, rozcieńczonego w 1% roztworze chlorowodoru lidokainy nie należy stosować w ciąży i w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Ceftriakson nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie można jednak wykluczyć, iż niektóre działania niepożądane, jakie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem ceftriaksonu, będą taki wpływ wywierać (Więcej informacji patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

często: $\geq 1/100$ i $< 1/10$,

niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$,

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$,

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia.

Rzadko: zaburzenia krzepliwości krwi.

Częstość nieznana: agranulocytoza ($< 500/\text{mm}^3$) najczęściej po dziesięciodniowej terapii o łącznej dawce 20 g ceftriaksonu lub większej, anemia hemolityczna, wydłużenie czasu protrombinowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wolne stolce lub biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka.

Rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy, skąpomocz.

Bardzo rzadko: wytrącanie się osadów w nerkach, najczęściej u dzieci w wieku poniżej 3 lat, które leczone były wysokimi dawkami dobowymi (np. 80 mg/kg mc. na dobę lub wyższymi) lub po zastosowaniu łącznej dawki przekraczającej 10 g oraz przy dodatkowym obciążeniu

innymi czynnikami ryzyka (odwodnienie, unieruchomienie itd.). Wytrącanie osadu może zaburzać czynność nerek i zanika po odstawieniu ceftriaksonu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: bóle i zawroty głowy, grzybica dróg rodnych.

Rzadko: zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia (powolne wstrzyknięcie, powyżej 2-4 min. zmniejsza możliwość wystąpienia zapalenia).

Częstość nieznana: ból i uczucie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego, na ogół dobrze tolerowane i przemijające. Wstrzyknięcie domięśniowe bez lidokainy jest bolesne. Może wystąpić zakażenie drobnoustrojami niewrażliwymi na lek.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny (do 30 minut od zastosowania leku). W takim wypadku należy odstawić ceftriakson i zastosować odpowiednie leczenie: ułożenie pacjenta na boku, uwolnienie dróg oddechowych, oddech kontrolowany, założenie stałego wkłucia, podanie leków sympatykomimetycznych (np. adrenalina, noradrenalina, orcyprenalina), dożylnie podanie kortykoidów w dużych dawkach w przypadku pogłębiającego się wstrząsu (centralizacja krążenia krwi), np. metyloprednizolon w dawce 30 mg/kg mc. lub wyższej.

Często: skórne reakcje alergiczne (zapalenie skóry, pokrzywka, wysypka, obrzęk).

Niezbyt często: świąd, gorączka polekowa, dreszcze, reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne.

Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, syndrom Stevensa-Johnsona, syndrom Lyella.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane przypadki zatrucia ceftriaksonem.

Nie jest znane specyficzne antidotum. Hemodializa i dializa otrzewnowa nie zmniejsza stężenia leku w osoczu. Leczenie powinno być objawowe.

5. Właściwości farmakologiczne

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Cefalosporyny i substancje pochodne, kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Ceftriakson ma działanie bakteriobójcze, polegające na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii. Ceftriakson wykazuje dużą stabilność w obecności β -laktamaz wytwarzanych przez bakterie

Gram-ujemne i Gram-dodatnie.

Działanie synergiczne ceftriaksonu i aminoglikozydów na niektóre bakterie Gram-ujemne było obserwowane *in vitro*.

Mechanizm oporności

Ceftriakson działa na drobnoustroje wytwarzające niektóre typy β -laktamaz, na przykład TEM-1. Jest on jednak unieczynniany przez β -laktamazy, które skutecznie hydrolizują cefalosporyny, np. wiele β -laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym i cefalosporynazy chromosomalne, takie jak enzymy typu AmpC. Ceftriakson prawdopodobnie nie działa na większość bakterii mających białka wiążące penicyliny, które charakteryzują się zmniejszonym powinowactwem do leków betalaktamowych.

Oporność może być zależna również od nieprzepuszczalności błony komórkowej lub od pomp usuwających lek z wnętrza komórki bakteryjnej. U tych samych drobnoustrojów może występować więcej niż jeden z podanych czterech mechanizmów oporności.

Stężenia graniczne

Minimalne stężenia hamujące (ang. minimum inhibitory concentration – MIC), według Niemieckiego Instytutu Standaryzacji DIN 58940, wynoszą 4 mg/l (drobnoustroje wrażliwe) i 32 mg/l (drobnoustroje odporne).

Stężenia graniczne MIC według Instytutu Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute, wcześniej National Committee for Clinical Laboratory Standards) wynoszą 8 µg/ml (wrażliwe), 16-32 µg/ml (średnio wrażliwe) i 64 µg/ml (oporne) dla gatunków *Enterobacteriaceae* i *Staphylococcus*.

Odpowiednie wartości dla *Streptococcus pneumoniae* wynoszą 0,5 µg/ml (wrażliwe), 1 µg/ml (średnio wrażliwe) i 2 µg/ml (oporne).

Stężenia graniczne, do określenia wrażliwości, wynoszą 2 µg/ml dla *Haemophilus influenzae* i 0,25 µg/ml dla *Neisseria gonorrhoeae*.

Odpowiednie wartości dla bakterii beztlenowych wynoszą 16 µg/ml (wrażliwe), 32 µg/ml (średnio wrażliwe) i 64 µg/ml (oporne).

Mikrobiologia

Rozpowszechnienie oporności nabytej dla wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu; do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) jest problematyczna, należy zasięgnąć porady specjalistycznej.

Gatunki zwykle wykazujące wrażliwość

Gram-dodatnie tlenowe

*Staphylococcus aureus** (MSSA)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus bovis

*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus viridans

Gram-dodatnie beztlenowe

Peptococcus niger

Peptostreptococcus spp.

Gram-ujemne tlenowe

Borrelia burgdoferi

*Citrobacter koseri*¹

*Escherichia coli**¹

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

*Klebsiella pneumoniae**¹

*Klebsiella oxytoca**¹

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii*¹

*Neisseria meningitidis**

*Proteus mirabilis**¹

*Proteus vulgaris*¹

*Providencia spp.*¹

*Salmonella spp.*¹

*Serratia spp.*¹

Shigella spp.

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Gram-dodatnie tlenowe

*Staphylococcus epidermidis**[§] (MSSE)

Gram-ujemne tlenowe

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter spp.^{1,3}

Pseudomonas aeruginosa^{§2}

Gatunki z wrodzoną opornością**Gram-dodatnie tlenowe**

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus MRSA

Staphylococcus epidermidis MRSE

Gram-dodatnie beztlenowe

Clostridium difficile

Gram-ujemne tlenowe

Acinetobacter spp.

Achromobacter spp.

Aeromonas spp.

Alcaligenes spp.

Flavobacterium spp.

Legionella gormanii

Gram-ujemne beztlenowe

Bacteroides spp.

Inne

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycobacterium spp.

Mycoplasma spp.

Rickettsia spp.

Ureaplasma urealyticum

* Skuteczność kliniczna została udowodniona dla wrażliwych szczepów wyizolowanych w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych.

[§] Gatunek z naturalnie występującym średnim stopniem wrażliwości

¹ Niektóre szczepy wytwarzają indukowalne lub trwale derepresorowane cefalosporynazy kodowane chromosomalnie oraz β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended spectrum beta-lactamases – ESBL), dlatego wykazują one kliniczną oporność na cefalosporyny.

² W przypadku przypuszczalnego lub potwierdzonego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* konieczne jest leczenie skojarzone z aminoglikozydami.

³ Skuteczność kliniczna została udowodniona dla wrażliwych wyizolowanych szczepów *Enterobacter cloacae* i *Enterobacter aerogenes* w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ceftriakson jest cefalosporyną przeznaczoną do podawania pozajelitowego. Ceftriakson nie jest wchłaniany po podaniu doustnym.

Wykazano, że po podaniu dawki 1-2 g stężenia leku przewyższające wartości MIC dla większości drobnoustrojów chorobotwórczych utrzymują się przez ponad 24 godziny w

ponad 60 różnych tkankach (m.in. w płucach, w sercu, przewodach żółciowych, wątrobie, migdałkach, uchu środkowym, błonie śluzowej nosa, kościach) i w wielu płynach ustrojowych (m.in. w płynie mózgoworodzeniowym, płynie opłucnowym oraz w płynie sterczowym i maziowym).

Wchłanianie

Ceftriakson wchłania się całkowicie po podaniu domięśniowym, a maksymalne stężenia w osoczu (ok.80 mg/l) występują po 2-3 godzinach od podania.

Dystrybucja

Ceftriakson rozmieszcza się w różnych kompartmentach i przenika przez barierę łożyska.

Średniaobjętość dystrybucji u zdrowych osób dorosłych wynosi 0,13 l/kg.

Ceftriakson wiąże się w sposób odwracalny z albuminami. Stopień wiązania wynosi 95% przy stężeniach w osoczu wynoszących mniej niż 100 µg/ml. Stopień wiązania zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia (do 85% przy stężeniu ceftriaksonu w osoczu wynoszącym 300 µg/ml).

Stężenia w surowicy

Po podaniu 1 g ceftriaksonu w 30-minutowym wlewie dożylnym, stężenia leku w surowicy bezpośrednio po zakończeniu wlewu wynosiły 123,2 µg/ml oraz 94,81, 57,8, 20,2 i 4,6 µg/ml po upływie odpowiednio 1,5, 4, 12 i 24 godzin od rozpoczęcia wlewu.

Po wstrzyknięciu domięśniowym 1 g ceftriaksonu stężenie w surowicy sięgało 79,2 µg/ml po 1,5 godziny, a następnie 58,2, 35,5 i 7,8 µg/ml w kolejnych punktach czasowych (odpowiednio po 4, 12 i 24 godzinach od wstrzyknięcia).

Ceftriakson przenika przez zmienione zapalnie opony mózgowo-rdzeniowe u noworodków, niemowląt i dzieci.

W płynie mózgowo-rdzeniowym maksymalne stężenia wynoszące 18 mg/l uzyskuje się po upływie około czterech godzin po podaniu dożylną dawkę 50-100 mg/kg mc. U dorosłych pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia terapeutyczne uzyskuje się w ciągu 2-24 godzin po zastosowaniu dawki 50 mg/kg mc.

Ceftriakson przenika przez łożysko i w małych ilościach do mleka kobiecego.

Metabolizm

Ceftriakson nie podlega systemowym przemianom metabolicznym. Jest on rozkładany pod wpływem flory bakteryjnej w jelicie cienkim.

Wydalenie

W przedziale dawek od 0,15 do 0,3 g, okres półtrwania w fazie eliminacji waha się od 6 do 9 godzin, całkowity klirens osoczowy wynosi 0,6-1,3 l/h, a klirens nerkowy 0,3-0,7 l/h.

50-60% ceftriaksonu wydalone jest jako substancja czynna w postaci niezmienionej z moczem, natomiast pozostała część wydalana jest drogą żółciową z kałem w postaci metabolitów nieczynnych mikrobiologicznie.

Ceftriakson jest zagęszczany w moczu. Stężenia w moczu są 5-10-krotnie większe od wartości stwierdzanych w osoczu.

Ceftriakson nie może być usuwany podczas dializy. Dotyczy to zarówno hemodializy, jak i dializy otrzewnowej.

Wydalenie nerkowe odbywa się w mechanizmie przesączania kłębuszkowego, bez udziału wydzielania kanalikowego. Dlatego podczas równoczesnego podawania probenecydu nie oczekuje się wzrostu stężenia leku w surowicy. Wzrost ten nie występuje nawet po większych dawkach probenecydu (1-2 g).

Nieliniowość

Zależność farmakokinetyki ceftriaksonu od dawki ma przebieg nieliniowy. Przyczyną jest zmniejszenie wiązania z białkami osocza, które jest zależne od stężenia i prowadzi do odpowiedniego zwiększenia dystrybucji i wydalania.

Z wyjątkiem okresu półtrwania w fazie eliminacji, wszystkie parametry farmakokinetyczne są zależne od dawki. Wielokrotne podawanie dawki 0,5 do 2 g powoduje kumulację o 15%-36% większą od wartości obserwowanej po dawkach pojedynczych.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 75 lat):

Okres półtrwania ceftriaksonu w osoczu zwiększa się około 2-3-krotnie w porównaniu z młodymi osobami dorosłymi.

U 3-dniowych noworodków okres półtrwania ceftriaksonu w surowicy może sięgać w przybliżeniu 16 godzin (około 9 godzin u noworodków w wieku 9-30 dni).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje zwiększone wydzielanie ceftriaksonu do żółci. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występuje zwiększenie wydalania ceftriaksonu przez nerki. Okres półtrwania ceftriaksonu w fazie eliminacji w zasadzie nie zwiększa się w tych grupach pacjentów. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby może występować wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji ceftriaksonu z osocza. W przypadku schyłkowej niewydolności nerek, okres półtrwania jest wyraźnie dłuższy i może dochodzić do około 14 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Ceftriakson:

Wykazano, że działania niepożądane związane z dużymi dawkami cefalosporyn podawanych pozajelitowo (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nefrotoksyczność), były przemijające w przypadku powtarzanego dawkowania u zwierząt.

Po dużych dawkach ceftriaksonu u małp i u psów obserwowano biegunkę, tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym oraz nefropatię.

Ceftriakson nie wpływa na płodność i rozmnażanie. Nie wykazano działania mutagennego.

Lidokaina:

Istnieją doniesienia, że u szczurów (a może także u ludzi) 2,6-ksylidyna, która powstaje z lidokainy jako produkt przemiany materii, może mieć działanie mutagenne. Dane te są oparte na testach *in vitro*, w których metabolit ten został zastosowany w bardzo wysokich, niemal toksycznych stężeniach. Dotychczas nie potwierdzono, że lidokaina ma właściwości mutagenne.

Podczas badania właściwości kancerogennych z zastosowaniem ekspozycji przełożyskowej i terapii poporodowej na szczurach w wieku powyżej 2 lat przy użyciu wysokich dawek 2,6-ksylidyny na szczurach obserwowano powstawanie złośliwych i niezłośliwych guzów, szczególnie w jamie nosowej. Nie można wykluczyć, że takie działanie może wystąpić u ludzi. Dlatego leku Ceftriaxon-MIP 1g nie należy podawać domięśniowo w dużych dawkach przez dłuższy czas (lidokaina używana jest tylko w roztworze do rozcieńczania leku Ceftriaxon-MIP 1g do wstrzykiwań domięśniowych).

6. Dane farmaceutyczne

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie występują

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftriaxon-MIP 1 g i 2 g nie może być podawany łącznie z innymi produktami leczniczymi dożylnie.

Ceftriaxon-MIP 1 g i 2 g, podawane dożylnie można rozpuszczać w roztworach do wlewu nie zawierających wapnia, które opisano w pkt. 6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania.

Leku Ceftriaxon-MIP nie mieszać z roztworami do rozcieńczania zawierającymi wapń, takimi jak na przykład roztwór Hartmanna i roztwór Ringera.
W przypadku jednoczesnego stosowania aminoglikozydów oba preparaty należy podawać oddzielnie.

W literaturze opisano doniesienia o niezgodności ceftriaksonu z lekami takimi jak amsacrin, wankomycyna i flukonazol. W przypadku jednoczesnego stosowania leki te należy podawać oddzielnie.

6.3 Okres ważności

3 lata: proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych i wstrzykiwań domięśniowych

Trwałość przygotowanego roztworu gotowego do użycia wynosi 24 godziny w lodówce, to jest w temperaturze 2-8⁰ C. Przygotowany roztwór należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30⁰ C.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci!

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftriaxon-MIP i.v /i.m. 1g i Ceftriaxon-MIP i.v. 2g:
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z proszkiem
Pudełko tekturowe zawierające 5 fiolek z proszkiem
Pudełko tekturowe zawierające 10 fiolek z proszkiem
Pudełko tekturowe zawierające 25 fiolek z proszkiem

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Sposób przygotowania roztworu do podawania dożylnego:
Lek Ceftriaxon-MIP 1 g lub 2 g podawany jest jako wlew dożylny.

Zawartość 1 fiołki rozpuszcza się w 40 ml jednego z niżej wymienionych płynów do wlewu niezawierających wapnia (patrz także punkt 6.2):

woda do iniekcji

0,9% chlorek sodowy

0,45% chlorek sodowy + 2,5% glukoza

5% glukoza

10% glukoza

6% dekstran w 5% roztworze glukozy

płyny do wlewu zawierające skrobię hydroksyetylowaną (6-10%)

Roztwory mają kolor żółtawy. Ta cecha substancji czynnej nie ma wpływu na skuteczność i tolerancję leku.

Zawartość przygotowanych roztworów przeznaczona jest do jednorazowego pobrania.

Zalecane jest wykorzystanie roztworu bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 6.3).

Sposób przygotowania roztworu do iniekcji domięśniowej

Substancję suchą 1 g należy rozpuścić w 3,5 ml roztworu do rozcieńczenia -

1% chlorowodorkiem lidokainy.

7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

MIP Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Orzechowa 5

80-175 Gdańsk

8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

10742, 10743

9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data jego przedłużenia

30.04.2004

10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego

2008 -12- 16

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15