

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 2 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci trzy i pół wodnej soli disodowej.

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

Ceftriakson jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń, jeśli wiadomo lub jest prawdopodobne, że zostały wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na ceftriakson i konieczne jest leczenie pozajelitowe (patrz punkt 5.1):

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- zapalenie płuc
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej: zapalenie otrzewnej i zakażenia dróg żółciowych; ceftriakson należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, działającym na drobnoustroje beztlenowe
- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- zakażenia kości i stawów
- późne stadia boreliozy (stadium II i III)
- rzeżączka

Ceftriakson można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwbakteryjnym w zapobieganiu zakażeniom pooperacyjnym w chirurgii serca i naczyń lub podczas zabiegów urologicznych oraz zabiegów na odbyticy i okrężnicy. W przypadku operacji odbyticy i okrężnicy ceftriakson należy podawać razem z innym antybiotykiem działającym na drobnoustroje beztlenowe.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania należy ustalić w zależności od ciężkości i lokalizacji zakażenia, wrażliwości patogenu oraz wieku i stanu pacjenta. Czas trwania leczenia zależy zwykle od uzyskanej reakcji. Tak jak zazwyczaj w terapii antybiotykowej, podawanie ceftriaksonu należy kontynuować przez co najmniej 48 do 72 godzin po uzyskaniu prawidłowej temperatury ciała lub potwierdzeniu likwidacji bakterii.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała ≥ 50 kg

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 1 do 2 g ceftriaksonu, podawana raz na dobę (co 24 godziny). W leczeniu ciężkich zakażeń lub zakażeń wywołanych drobnoustrojami średnio wrażliwymi, dawkę można zwiększyć do 4 g podawanych raz na dobę.

W leczeniu niepowikłanej rzeżączki u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała co najmniej 50 kg ceftriakson należy podać domięśniowo w pojedynczej dawce 250 mg.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Leczenie rozpoczyna się od 100 mg na kg masy ciała raz na dobę (jednak nie więcej niż 4 g na dobę). Po ustaleniu wrażliwości drobnoustroju dawkę można odpowiednio zmniejszyć.

U noworodków w wieku od 0 do 14 dni nie należy podawać dawki większej niż 50 mg/kg mc./dobę.

Borelioza (stadium II i III)

U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat dawka terapeutyczna wynosi 50 mg/kg mc. do maksymalnie 2 g ceftriaksonu raz na dobę przez 14 dni.

U dzieci: 50 do 100 mg/kg mc. raz na dobę do maksymalnie 2 g na dobę przez 14 dni.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

W celu zapobiegania zakażeniom po zabiegach chirurgicznych, w których doszło lub mogło dojść do zakażenia, zaleca się podanie pojedynczej dawki 1 do 2 g (zależnie od ryzyka zakażenia) na 30 do 90 minut przed operacją. W przypadku operacji na odbytnicy i okrężnicy ceftriakson należy podać razem z lekiem przeciwbakteryjnym działającym na drobnoustroje beztlenowe.

Osoby w podeszłym wieku

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

Noworodki (w wieku 0-14 dni)

20 do 50 mg/kg mc. dożylnie raz na dobę (co 24 godziny).

W ciężkich zakażeniach nie wolno podawać dawki większej niż 50 mg/kg mc. na dobę.

Dzieci w wieku od 15 dni do 12 lat, o masie ciała mniejszej niż 50 kg

20 do 80 mg/kg mc. dożylnie, raz na dobę (co 24 godziny).

W ciężkich zakażeniach nie podawać dawki większej niż 80 mg/kg mc. na dobę. Wyjątkiem jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.2: Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania).

Dzieci o masie ciała 50 kg lub większej otrzymują zwykłą dawkę dla dorosłych, podawaną raz na dobę (patrz wyżej).

Niewydolność nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością wątroby zmiana dawki nie jest konieczna. Jedynie w przypadkach skrajnej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) dawkę dobową ceftriaksonu należy ograniczyć do maksymalnie 2 g. Jeśli współistnieje ciężka niewydolność nerek i wątroby, należy regularnie kontrolować stężenie ceftriaksonu w osoczu i na tej podstawie dostosowywać dawkę leku.

U pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej nie ma konieczności podawania dodatkowej dawki leku po zakończeniu dializy. Należy jednak kontrolować stężenia ceftriaksonu w osoczu w celu ustalenia, czy konieczna jest modyfikacja dawkowania, gdyż szybkość wydalania u tych pacjentów może być zmniejszona.

Niewydolność wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jeśli jednocześnie występuje ciężka niewydolność nerek i wątroby, należy regularnie kontrolować stężenie ceftriaksonu w osoczu i na tej podstawie dostosowywać dawkę leku.

Sposób podawania

Ceftriakson można podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (*bolus*), w infuzji dożylnej lub we wstrzyknięciu domięśniowym, po przygotowaniu roztworu zgodnie ze wskazówkami podanymi niżej (patrz punkt 6.6).

Podawanie produktu leczniczego we wstrzyknięciu domięśniowym nie jest wskazane u niemowląt w wieku poniżej 2 lat.

W celu odtworzenia roztworu nie należy stosować rozpuszczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna. Możliwe jest wytrącanie cząstek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ceftriakson lub inne cefalosporyny.
- Przebyte reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego i (lub) o ciężkim przebiegu po penicylinach lub dowolnych innych lekach beta-laktamowych.
- Hiperbilirubinemia u noworodków (zwłaszcza wcześniaków). Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson może wypierać bilirubinę z miejsc wiązania z albuminami surowicy, co może prowadzić do encefalopatii bilirubinowej w tej grupie pacjentów.
- Leczenie wapniem ze względu na ryzyko wytrącania się soli wapniowych ceftriaksonu u noworodków urodzonych o czasie.

Podawanie leku drogą domięśniową

Przed podaniem ceftriaksonu razem z lidokainą należy upewnić się, że u pacjenta nie ma przeciwwskazań do stosowania lidokainy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia ceftriaksonem należy przeprowadzić dokładny wywiad w celu ustalenia, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości na ceftriakson, na którąkolwiek z innych cefalosporyn, na penicyliny lub inne leki beta-laktamowe. Ceftriakson jest przeciwwskazany u pacjentów, u których wystąpiła w przeszłości reakcja nadwrażliwości na dowolną cefalosporynę, reakcja nadwrażliwości typu natychmiastowego i (lub) o ciężkim przebiegu na penicylinę lub inny lek beta-laktamowy. Ceftriakson należy podawać ostrożnie pacjentom, u których wystąpiła w przeszłości jakakolwiek reakcja nadwrażliwości innego rodzaju na penicylinę lub inny lek beta-laktamowy, a także u pacjentów z ciężkimi alergiami lub astmą oskrzelową.

Rzadko opisywano ciężkie działania niepożądane u wcześniaków oraz u donoszonych noworodków. Niektóre z nich zakończyły się zgonem. Noworodki te były leczone dożylnie ceftriaksonem i wapniem. Niektórym z nich podawano ceftriakson i wapń w różnym czasie i przez różne linie dożylne. U zmarłych wcześniaków obserwowano wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i w nerkach. Duże ryzyko wytrącania się soli spowodowane małą objętością krwi u noworodków, a także dłuższym niż u dorosłych okresem półtrwania leku.

W ciężkich zaburzeniach czynności nerek ze współistniejącą niewydolnością wątroby oraz w skrajnej niewydolności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). Jeśli jednocześnie występują zaburzenia czynności nerek i wątroby lub stosowana jest dializa, należy systematycznie kontrolować stężenia ceftriaksonu w surowicy.

U wcześniaków dawka dobową nie powinna przekraczać 50 mg/kg mc. ze względu na niedojrzałość układów enzymatycznych.

Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson, podobnie jak niektóre inne cefalosporyny, może wypierać bilirubinę z jej połączeń z albuminą surowicy. Dlatego ceftriaksonu nie należy stosować u noworodków z hiperbilirubinemią, zwłaszcza u wcześniaków, ze względu na ryzyko encefalopatii bilirubinowej.

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia niedoboru witaminy K.

U pacjentów stosujących dietę ubogosodową należy wziąć pod uwagę zawartość sodu w produkcie: 1 fiołka produktu Lendacin 1 g zawiera 166 mg sodu.

Tak jak w przypadku innych cefalosporyn, długotrwałe stosowanie ceftriaksonu może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów, takich jak *Enterococcus* i *Candida spp.*

W badaniach ultrasonograficznych pęcherzyka żółciowego obserwowano, zwykle po zastosowaniu dawek przekraczających dawki zalecane, cienie przypominające kamienie żółciowe. Cienie te przedstawiają jednak złogi soli wapniowej ceftriaksonu, które znikają zazwyczaj po zakończeniu lub przerwaniu leczenia produktem Lendacin 2 g.

Jeśli wystąpią objawy kliniczne, zaleca się leczenie zachowawcze (bez postępowania chirurgicznego). Należy wówczas skonsultować się ze specjalistą, który może zdecydować o przerwaniu leczenia produktem Lendacin 2 g.

Bardzo rzadko notowano zapalenie trzustki. Występowało ono u pacjentów z czynnikami ryzyka zastoju żółci lub powstawania złożeń („błotka żółciowego“), na przykład w przypadku wcześniejszej operacji, żywienia pozajelitowego lub ciężkich schorzeń.

Ceftriakson może wytrącać się w pęcherzyku żółciowym i w nerkach, co może być widoczne w badaniu ultrasonograficznym w postaci obszarów zacięzionych (patrz punkt 4.8). Zjawisko to może występować u pacjentów w każdym wieku, ale prawdopodobieństwo jest większe u niemowląt i małych dzieci, którym zwykle podaje się większą dawkę ceftriaksonu w przeliczeniu na masę ciała. U dzieci należy unikać stosowania dawek większych niż 80 mg/kg mc. (z wyjątkiem leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych), ze względu na zwiększone ryzyko wytrącania się z żółci. Nie ma jednoznacznych dowodów świadczących o występowaniu kamieni żółciowych lub ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u dzieci i niemowląt leczonych ceftriaksonem. W razie wytrącania się osadu w pęcherzyku żółciowym zaleca się leczenie zachowawcze.

Nie mieszać aminoglikozydów i ceftriaksonu w tej samej strzykawce lub w płynach do perfuzji (patrz punkt 6.2). Ceftriaksonu z lidokainą nie stosować nigdy:

- dożylnie,
- u niemowląt w wieku poniżej 30 miesięcy,
- u pacjentów, u których wystąpił blok serca (bez rozrusznika),
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

Duże dożylnie dawki ceftriaksonu (>1 g lub ≥ 50 mg/kg mc.) należy podawać powoli, przez co najmniej 30 minut, w celu uniknięcia dużego stężenia leku w żółci.

Leki z grupy cefalosporyn wykazują tendencję do adsorpcji na powierzchni błon komórkowych erytrocytów i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko cząsteczce leku. Prowadzi to do dodatniego odczynu Coombsa i sporadycznie do lekkiej niedokrwistości hemolitycznej. Z tego powodu mogą czasami występować reakcje krzyżowe z penicylinami.

Podczas stosowania ceftriaksonu notowano występowanie biegunki związanej z przyjmowaniem leku, zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Takie rozpoznania należy wziąć pod uwagę u każdego pacjenta, u którego wystąpi biegunka podczas leczenia lub wkrótce po jego zakończeniu. Jeśli podczas leczenia wystąpi ciężka i (lub) krwawa biegunka, należy przerwać podawanie ceftriaksonu i zastosować właściwe leczenie.

Ceftriakson należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono choroby przewodu pokarmowego (zwłaszcza z zapaleniem okrężnicy).

Wstrzyknięcia domięśniowe dawki większej niż 1 g należy podzielić i wstrzykiwać lek w więcej niż jedno miejsce (patrz punkt 6.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Antybiotyki o działaniu bakteriostatycznym

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym (np. chloramfenikolu i tetracyklin), gdyż mogą one działać antagonistycznie w stosunku do antybiotyków bakteriobójczych, takich jak ceftriakson, zwłaszcza w ostrych zakażeniach przebiegających z szybkim namnażaniem drobnoustrojów.

Ceftriakson i probenecyd

Jednoczesne podawanie probenecydu (1 do 2 g na dobę) może hamować wydzielanie ceftriaksonu z żółcią. W przeciwieństwie do innych cefalosporyn, probenecyd nie hamuje wydzielania kanalikowego ceftriaksonu.

Ceftriakson i doustne środki antykoncepcyjne

Ceftriakson może wpływać niekorzystnie na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Wskazane jest stosowanie dodatkowych, niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas leczenia ceftriaksonem i przez miesiąc po jego zakończeniu.

Laboratoryjne testy diagnostyczne

Leki z grupy cefalosporyn wykazują tendencję do adsorpcji na powierzchni błon komórkowych erytrocytów i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko cząsteczce leku. Prowadzi to do dodatniego odczynu Coombsa i sporadycznie do lekkiej niedokrwistości hemolitycznej. Z tego powodu mogą czasami występować reakcje krzyżowe z penicylinami.

Podobnie jak podczas stosowania innych antybiotyków, podawanie ceftriaksonu może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów wykrywających galaktozę we krwi. To samo dotyczy nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy w moczu. Można temu zapobiec, stosując specyficzne metody z glukooksydazą.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania ceftriaksonu u kobiet w ciąży. Ceftriakson przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję. Ze względu na ograniczone doświadczenie należy zachować ostrożność przepisując lek kobiecie w ciąży.

Karmienie piersią

Ceftriakson przenika w małych stężeniach do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku kobietom karmiącym piersią. U dziecka karmionego piersią może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, dlatego może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uczulenia.

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

Wprawdzie nie obserwowano wpływu ceftriaksonu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, należy jednak brać pod uwagę możliwość incydentalnych zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Rzadko notowano ciężkie działania niepożądane u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie. Niekiedy działania te prowadziły do zgonu. Noworodki te były leczone podawanym dożylnie ceftriaksonem i wapniem, a niektóre z nich otrzymywały ceftriakson i wapń w różnym czasie

i w osobnych wlewach. U zmarłych wcześniaków wytrącone kryształy soli wapniowej ceftriaksonu stwierdzano w płucach i nerkach. Duże ryzyko wytrącania się wynika z małej objętości krwi u noworodków. Ponadto okres półtrwania leku jest dłuższy niż u dorosłych.

W tym punkcie działania niepożądane zostały sklasyfikowane w następujący sposób:

bardzo często	(>1/10)
często	(>1/100, <1/10)
niezbyt często	(>1/1000, <1/100)
rzadko	(>1/10 000, <1/1000)
bardzo rzadko, w tym pojedyncze przypadki	(<1/10 000)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często

Grzybica układu rozrodczego.

Nadkażenia drobnoustrojami niewrażliwymi na ceftriakson.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Leukopenia, granulocytopenia i eozynofilia.

Bardzo rzadko

Zaburzenia krzepliwości.

Agranulocytoza ($<500/\text{mm}^3$), najczęściej po 10 dniach leczenia ceftriaksonem i podaniu dawki całkowitej 20 g lub większej.

Niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna) i trombocytopenia.

Notowano niewielkie wydłużenie czasu protrombinowego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4), gorączka, dreszcze, pokrzywka, świąd.

W razie wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości lub wstrząsu anafilaktycznego konieczne jest natychmiastowe przerwanie podawania ceftriaksonu i wdrożenia odpowiedniego postępowania ratunkowego.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często

Bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia równowagi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka.

Bardzo rzadko

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4), zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często

Objawowe wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym u dzieci lub odwracalna kamica żółciowa u dzieci. Zaburzenie to jest rzadkie u dorosłych (patrz niżej).

Często

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa).

Rzadko

Zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4).

Objawowe wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym u dorosłych, ustępujące po przerwaniu lub zakończeniu leczenia ceftriaksonem. Zjawisko to występowało najczęściej po podaniu dawek większych niż zalecane dawki standardowe. Rzadko, jeśli wytrącaniu się złożeń towarzyszą objawy kliniczne (takie jak ból), zaleca się postępowanie objawowe. Należy również rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Osutka, alergiczne zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka i obrzęk.

Rzadko

Zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielanie naskórka) lub rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często

Skąpomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Rzadko

Wytrącanie się ceftriaksonu w nerkach u dzieci. Może wystąpić hematuria.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko

Zapalenie żył po podaniu dożylnym. Można je zminimalizować wstrzykując lek powoli (w ciągu 2 do 4 minut).

Ból w miejscu podania.

Podczas szybkiego wstrzyknięcia dożylnego mogą występować reakcje nietolerancji w postaci uczucia gorąca lub nudności. Reakcji takich można uniknąć wstrzykując lek powoli (w ciągu 2-4 minut). Po podaniu domięśniowym może występować ból i stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcia domięśniowe ceftriaksonu bez lidokainy są bardzo bolesne.

Badania diagnostyczne

Może wystąpić glukozuria.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie cefalosporyn podanych pozajelitowo może powodować drgawki. Ponadto na podstawie profilu działań niepożądanych można się spodziewać wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych.

Leczenie

Brak dostępnych szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania ceftriaksonu. Zasadniczo należy zastosować leczenie podtrzymujące, a w razie wystąpienia drgawek należy rozważyć leczenie przeciwdrgawkowe.

Ceftriaksonu nie można usunąć metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne

Kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

Bakteriobójcze działanie ceftriaksonu wynika z hamowania syntezy ściany komórkowej bakterii.

Mechanizm oporności

Ceftriakson może działać na drobnoustroje wytwarzające określone rodzaje beta-laktamaz, na przykład TEM-1. Jednak jest on unieczynniany przez beta-laktamazy, które skutecznie hydrolizują cefalosporyny, takie jak wiele beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym i cefalosporynaz chromosomalnych, np. enzymy typu AmpC.

Ceftriakson prawdopodobnie nie działa na większość bakterii mających białka wiążące penicyliny, charakteryzujących zmniejszonym powinowactwem do leków beta-laktamowych. Oporność może zależeć również od nieprzepuszczalności błony komórkowej lub od pomp usuwających lek z wnętrza komórki bakteryjnej. U tego samego drobnoustroju może występować więcej niż jeden z tych czterech mechanizmów oporności.

Stężenia graniczne

Według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards) w 2002 roku określono minimalne stężenia hamujące MIC ($\mu\text{g/ml}$) ceftriaksonu: S (wrażliwe), I: średnio wrażliwe, R: oporne).

	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> i inne nie- <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 2		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (wywołujące zapalenie opon mózgowych)	$\leq 0,5$	1	≥ 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (wywołujące inne zakażenia)	≤ 1	2	≥ 4
<i>Streptococcus viridans</i>	≤ 1	2	≥ 4

Mikrobiologia

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu; do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas 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 wrażliwe

Gram-dodatnie tlenowe

Staphylococcus spp. koagulazo-ujemne

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus spp.

*Streptococcus pyogenes**
Streptococcus grupa B (w tym *Streptococcus agalactiae*)
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus grupa *viridans**

Gram-ujemne tlenowe

Citrobacter spp.
Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
*Escherichia coli**
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Klebsiella spp.
*Klebsiella pneumoniae**
*Klebsiella oxytoca**
*Moraxella catarrhalis**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Neisseria meningitidis**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
Salmonella spp.
Serratia spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.

Gatunki, których nabyta oporność może stanowić problem

Gram-dodatnie tlenowe

*Staphylococcus epidermidis**

Gram-ujemne tlenowe

Enterobacter spp.
*Enterobacter aerogenes**
*Enterobacter cloacae**

Gatunki z wrodzoną opornością

Gram-dodatnie tlenowe

Enterococcus spp.
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp. metycylinooporne
Staphylococcus aureus metycylinooporne

Gram-dodatnie beztlenowe

Clostridium difficile

Gram-ujemne tlenowe

Aeromonas spp.
Achromobacter spp.
Acinetobacter spp.
Alcaligenes spp.
Flavobacterium spp.

Legionella spp.
*Proteus vulgaris**
Pseudomonas spp.
Pseudomonas aeruginosa

Gram-ujemne beztlenowe

Bacteroides fragilis
Bacteroides spp.

Inne

Chlamydia
Mycobacteria
Mycoplasma
Rickettsia spp.

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

Inne informacje. Gronkowce oporne na metycylinę i oksacylinę (MRSA) są oporne na wszystkie dostępne obecnie antybiotyki beta-laktamowe, w tym na ceftriakson.

Oporne na penicylinę szczepy *Streptococcus pneumoniae* są krzyżowo oporne na takie cefalosporyny, jak ceftriakson.

Szczepy *Klebsiella spp.* i *Escherichia coli*, wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), mogą wykazywać oporność kliniczną na leczenie cefalosporinami (pomimo wyraźnej wrażliwości w warunkach *in vitro*) i powinny być uznane za oporne.

Niektóre szczepy *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.* i *Providencia spp.* wytwarzają cefalosporinazy kodowane chromosomalnie. Indukcja lub stabilne hamowanie tych chromosomalnych beta-laktamaz podczas aktualnego lub wcześniejszego narażenia na działanie cefalosporyn, powoduje oporność na wszystkie dostępne obecnie cefalosporyny. Odradza się stosowanie ceftriaksону w zakażeniach wywołanych przez te patogeny, zwłaszcza gdy dostępne jest alternatywne leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Biodostępność ceftriaksону po podaniu domięśniowym wynosi 100%.

Dystrybucja

Podany dożylnie ceftriakson przenika szybko do płynów tkankowych, gdzie (jeśli jest stosowany w zalecanych dawkach) osiąga stężenie bakteriobójcze, utrzymujące się przez co najmniej 24 godziny.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego. U dzieci i niemowląt ceftriakson przenika przez zmienione zapalnie opony mózgowo-rdzeniowe, zwykle osiągając stężenie wynoszące 17% stężenia w osoczu. Przenikanie to jest około 4-krotnie większe niż przez niezmienione zapalnie opony mózgowo-rdzeniowe. Stężenie ceftriaksону w płynie mózgowo-rdzeniowym, mierzone w 24 godziny po podaniu dożylnym dawki 50-100 mg/kg mc. wynosiło >1,4 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych podanie ceftriaksону w dawce 50 mg/kg mc. powoduje, że po upływie 2 do 24 godzin uzyskuje się stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym kilkakrotnie większe niż minimalne stężenia konieczne do zahamowania wzrostu większości patogenów wywołujących zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Po 24 godzinach stężenie ceftriaksону w płynie zmniejsza się do 1 µg na ml.

Ceftriakson przenika szybko do mleka kobiecego, a jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 12-17 godzin. Stężenie w mleku stanowi około 3-4% stężenia w surowicy matki (0,5 do 0,7 µg/ml po podaniu dawki 1 g).

Przenikanie ceftriaksonu do mleka kobiecego ma niewielkie znaczenie kliniczne, zwłaszcza ze względu na słabe jego wchłanianie po podaniu doustnym.

Ceftriakson przenika szybko do krwi pępowinowej i do płynu owodniowego. Uzyskiwane tam stężenia (odpowiednio około 20 µg/ml i 15 µg/ml po dożylnym podaniu dawki 2 g) są prawdopodobnie wystarczająco duże do leczenia zakażeń wewnątrzmacicznych.

Wiązanie z białkami

W osoczu ceftriakson wiąże się odwracalnie z białkami osocza, zwłaszcza z albuminami; stopień wiązania (%) zmniejsza się wraz ze wzrastającym stężeniem ceftriaksonu, tzn. 95% wiązanie przy stężeniach poniżej 100 µg/ml zmniejsza się do 85% przy 300 µg/ml.

Metabolizm

Ceftriakson przekształcany jest przez florę jelitową do nieczynnych metabolitów.

Wydalanie

Ceftriakson wydalany jest w postaci niezmienionej przez nerki (60%) i wątrobę (40%).

Po upływie 1 do 3 godzin po podaniu dożylnym 1 g ceftriaksonu stężenie leku w żółci wynosi 600-900 µg/ml. Stężenie w tkankach pęcherzyka żółciowego wynosi 80 µg/ml.

Szczególne grupy pacjentów

U zdrowych osób dorosłych okres półtrwania w surowicy wynosi od 6 do 9 godzin.

U 3-dniowych noworodków okres półtrwania w surowicy wynosi około 16 godzin, a u niemowląt w wieku od 9 do 30 dni - około 9 godzin.

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

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek okres półtrwania w surowicy jest znacznie wydłużony i wynosi około 14 godzin. Jeśli jednocześnie występują zaburzenia czynności lub niewydolność nerek i wątroby, trzeba w regularnych odstępach kontrolować stężenie ceftriaksonu, aby w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson może wypierać bilirubinę z jej połączeń z albuminami surowicy. Z tego względu należy zachować ostrożność, jeśli rozważa się zastosowanie ceftriaksonu u noworodków z żółtaczką (zwłaszcza u wcześniaków), gdyż istnieje ryzyko encefalopatii bilirubinowej (patrz punkt 4.4).

W zaburzeniach czynności nerek zwiększa się wydzielanie leku do żółci, a w zaburzeniach czynności wątroby - wydalenie nerkowe. W obydwu przypadkach okres półtrwania w fazie eliminacji jest tylko nieznacznie wydłużony. U pacjentów z zaburzeniami czynności zarówno nerek, jak i wątroby, okres półtrwania może być wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach ostrej toksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i genotoksyczności, nie ujawniło innego szczególnego zagrożenia dla ludzi poza omówionym już w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Podanie domięśniowe

Lidokaina: patrz informacja o produkcie leczniczym dotycząca roztworu lidokainy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów ceftriaksonu nie należy mieszać z roztworami zawierającymi inne leki ani dodawać do roztworów innych niż wymienione w punkcie 6.6. W szczególności ceftriakson wykazuje niezgodność z roztworami zawierającymi jony wapnia, takimi jak roztwór Hartmanna i roztwór Ringera.

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

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 3 lata.

Sporządzony roztwór: do natychmiastowego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Sporządzony roztwór

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

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. 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

Przezroczyste fiolki ze szkła typu III o pojemności 30 ml, z zamknięciem z gumy bromobutyłowej przykrytej aluminiowym kapsłem z odrywanym plastikowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Przezroczyste fiolki do infuzji ze szkła typu II o pojemności 50 ml, z zamknięciem z gumy bromobutyłowej przykrytej aluminiowym kapsłem z odrywanym plastikowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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 2 g nie stosować rozpuszczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna, gdyż mogą powstawać strąty.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Produkt Lendacin 2 g należy rozpuścić w 7 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.

Infuzja dożylna

1 do 2 g produktu Lendacin 2 g należy rozpuścić w 20 do 40 ml jednego z następujących roztworów do wlewów dożylnych nie zawierających 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO