

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
PRZ. WIELEBIER
W. KOTCHENKOWYM
2009-08-09

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TARTRIAKSON, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 1 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci soli sodowej

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftriakson jest stosowany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis**, *Peptostreptococcus spp.*
(* skuteczność potwierdzona tylko u kilku pacjentów [mniej niż 10])
- Zakażenia dróg moczowych (niepowikłane i powikłane) wywołane przez: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* lub *Klebsiella spp.*
- Niepowikłana rzeżączka wywołana przez *Neisseria gonorrhoeae*, zarówno przez szczepy niewytwarzające jak i wytwarzające penicylinazę.
- Bakteryjna posocznica wywołana przez: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*.
- Zakażenie kości i stawów wywołane przez: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej wywołane przez: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a w przypadku zakażeń mieszanych z udziałem bakterii beztlenowych - z metronidazolem.

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

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Borelioza wywołana przez *Borrelia burgdorferi* – zwłaszcza późne okresy choroby (neuroborelioza). Ceftriakson w tych przypadkach jest antybiotykiem z wyboru.
- Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia ceftriaksonem należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli i dzieci powyżej 12 roku życia (o masie ciała powyżej 50 kg)

Zwykle podaje się 1 g do 2 g raz na dobę. W ciężkich i zagrażających życiu infekcjach lub infekcjach wywołanych przez umiarkowanie wrażliwe bakterie dawkę można zwiększyć do 4 g na dobę.

Rzeżączka niepowikłana - jednorazowa dawka 250 mg domięśniowo.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym – w zależności od ryzyka zakażenia podaje się 1 g do 2 g ceftriaksonu 30 minut do 2 godzin przed zabiegiem. W zabiegach w obrębie jelita grubego wskazane jest dołączenie antybiotyku działającego na bakterie beztlenowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania leku przy prawidłowej wydolności wątroby i nerek.

Dzieci

Noworodki do 14 dni

Zwykle podaje się 20 do 50 mg/kg mc. raz na dobę (nie podawać dawki wyższej niż 50 mg/kg mc.). U noworodków ceftriakson podaje się dożylnie przez co najmniej

60 minut w celu zmniejszenia wypierania bilirubiny z połączeń z albuminami i zagrożenia encefalopatią.

Noworodki od 14 dni i dzieci do 12 lat (o masie ciała do 50 kg)

Zwykle podaje się 20 do 75 mg/kg mc. raz na dobę.

W ciężkich i zagrażających życiu zakażeniach można podać do 80 mg/kg mc. na dobę.

W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych zalecana dawka dobową wynosi 100 mg/kg mc. (maksymalnie 4 g na dobę).

Wlew powinien trwać przez co najmniej 30 minut.

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg - dawkowanie jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania leku u pacjentów z niewydolnością nerek przy zachowanej prawidłowej czynności wątroby. Jedynie u pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) konieczne jest ograniczenie dobowej dawki ceftriaksonu do 2 g.

U pacjentów z niewydolnością wątroby przy zachowanej prawidłowej czynności nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania leku. Jedynie pacjenci ze współistniejącą niewydolnością obu narządów wymagają monitorowania stężenia leku w surowicy w trakcie terapii i odpowiedniej modyfikacji dawek zarówno u dzieci jak u dorosłych.

U pacjentów dializowanych należy regularnie kontrolować stężenie leku w surowicy ze względu na ryzyko zwolnienia eliminacji leku. Nie ma potrzeby podawania dodatkowej dawki antybiotyku po zabiegu.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia oraz przebiegu leczenia.

Ceftriakson należy podawać jeszcze przez 48 do 72 godzin (2 do 3 dni) po ustąpieniu objawów klinicznych lub po uzyskaniu dowodów świadczących o wyeliminowaniu drobnoustrojów powodujących infekcję.

Sposób podawania

Ceftriakson może być podawany w głębokich wstrzyknięciach domięśniowych, wstrzyknięciach dożylnych lub we wlewie dożylnym.

Wstrzyknięcia domięśniowe

Wstrzykiwać głęboko w duży mięsień. Nie należy wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 1 g. Roztwór zawierający więcej niż 1 g ceftriaksonu należy podzielić i podać w dwa oddzielne

miejsca.

Wstrzyknięcia dożylna

Wstrzykiwać powoli przez 3 do 5 minut w duże żyły obwodowe.

Wlewy kroplowe

Wlew dożylny powinien trwać co najmniej 30 minut.

Sposób przygotowania roztworów jest podany w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne cefalosporyny.

Przebyte reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego i (lub) o ciężkim przebiegu, występujące po penicylinach lub innych lekach beta-laktamowych (patrz punkt 4.4).

Noworodków ani wcześniaków z hiperbilirubinemią nie należy leczyć ceftriaksonem. Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson może wypierać bilirubinę z miejsc wiązania z albuminami surowicy, co może prowadzić do wystąpienia encefalopatii bilirubinowej w tej grupie pacjentów.

Leczenie wapniem z uwagi na ryzyko wytrącania się soli wapniowych ceftriaksonu u noworodków urodzonych o czasie.

Podawanie leku w iniekcji domięśniowej jest przeciwwskazane:

- u niemowląt
- podczas ciąży i laktacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* należy brać pod uwagę znaczny odsetek oporności (> 60%) na ceftriakson występujący przynajmniej w niektórych krajach europejskich (patrz punkt 5.1). W zakażeniach wywołanych przez szczepy *Pseudomonas aeruginosa* o udowodnionej wrażliwości na ceftriakson wskazane jest leczenie skojarzone z aminoglikozydami w celu uniknięcia oporności wtórnej.

W zakażeniach wywołanych przez inne bakterie u pacjentów z gorączką neutropeniczną, leczenie interwencyjne ceftriaksonem powinno być skojarzone z aminoglikozydami.

Wymagana jest szczególna ostrożność w celu ustalenia innych rodzajów przebiegów reakcji nadwrażliwości na penicyliny lub inne leki beta-laktamowe, ponieważ pacjenci uczuleni na te leki mogą wykazywać nadwrażliwość również na ceftriakson (alergia krzyżowa).

Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na ceftriakson jest większe u pacjentów, u których występują inne rodzaje reakcji nadwrażliwości lub astma oskrzelowa.

Ceftriakson w postaci iniekcji należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze skazą alergiczną, ponieważ po wstrzyknięciu dożylnym reakcje nadwrażliwości występują szybciej i mają cięższy przebieg (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości mogą mieć różne stopnie nasilenia, do wstrząsu anafilaktycznego włącznie (patrz punkt 4.8).

W ciężkich zaburzeniach czynności nerek z występującą jednocześnie niewydolnością wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

W przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i wątroby należy regularnie monitorować stężenia ceftriaksonu w surowicy.

Każde zastosowanie antybiotyku może prowadzić do namnażania się drobnoustrojów opornych na daną substancję czynną. Należy zwracać uwagę na objawy wtórnego zakażenia takimi drobnoustrojami (m.in. drożdżakami i grzybami). Zakażenia wtórne należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit było opisywane w przypadku prawie wszystkich antybiotyków, włącznie z ceftriaksonem. Rozpoznanie to należy brać pod uwagę u pacjentów, u których pojawia się biegunka podczas leczenia ceftriaksonem lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Podczas długotrwałego leczenia wskazane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.8).

Ceftriakson może tworzyć złoże w pęcherzyku żółciowym i w nerkach, co może być widoczne w postaci obszarów zacienionych w badaniu ultrasonograficznym (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.

Z uwagi na zwiększone ryzyko występowania złożeń w drogach żółciowych należy unikać stosowania dawek większych niż 80 mg/kg masy ciała u dzieci (wyjątkiem jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Nie ma jednoznacznych dowodów świadczących o występowaniu kamieni żółciowych lub ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u dzieci i niemowląt leczonych ceftriaksonem.

W przypadku wytrącania się złożeń ceftriaksonu zalecane jest leczenie zachowawcze.

Pacjenci z czynnikami ryzyka wystąpienia zastoju lub złożeń w drogach żółciowych, np. przed dużymi zabiegami, w przebiegu ciężkich chorób i podczas pełnego żywienia pozajelitowego, są narażeni na zwiększone niebezpieczeństwo rozwoju zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Nie można wykluczyć, że złoże w drogach żółciowych związane z wytrącaniem się ceftriaksonu mogą odgrywać rolę czynnika wyzwalającego.

Leki z grupy cefalosporyn wykazują tendencję do adsorpcji na powierzchni błon komórkowych krwinek czerwonych i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko cząsteczce leku. Prowadzi to do dodatniego odczynu Coombsa i sporadycznie do niedokrwistości hemolitycznej o raczej lekkim przebiegu. Z tego względu może występować niewielka reaktywność krzyżowa z penicylinami.

Fiolka zawierająca 1 g preparatu zawiera 74,4 mg sodu. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną podażą sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Aminoglikozydy:

Opisywano zwiększone ryzyko oto- i nefrotoksyczności w przypadku równoczesnego podawania cefalosporyn i aminoglikozydów. Może zachodzić konieczność dostosowania dawki. Ponadto leki te należy zawsze podawać oddzielnie w celu uniknięcia niezgodności fizykochemicznych między ceftriaksonem i aminoglikozydami.

Antybiotyki działające bakteriostatycznie, takie jak chloramfenikol i tetracyklina, mogą działać antagonistycznie w stosunku do ceftriaksonu, zwłaszcza w ostrych zakażeniach z szybkim namnażaniem się drobnoustrojów. Dlatego równoczesne stosowanie ceftriaksonu i antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym nie jest zalecane.

Ceftriakson i probenecyd:

W przeciwieństwie do innych cefalosporyn, probenecyd nie hamuje wydzielania cewkowego ceftriaksonu.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Ceftriakson może wpływać niekorzystnie na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego wskazane jest stosowanie dodatkowych, niehormonalnych metod zapobiegania ciąży.

Inne:

Laboratoryjne testy diagnostyczne

Fałszywie dodatni odczyn Coombsa może rzadko występować podczas leczenia ceftriaksonem (patrz punkt 4.4).

Wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami nieenzymatycznymi mogą być fałszywie dodatnie. Dlatego podczas leczenia ceftriaksonem oznaczenia glukozy w moczu należy wykonywać metodami enzymatycznymi.

Ceftriakson może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń galaktozy we krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych dotyczących stosowania ceftriaksonu u kobiet w ciąży. Ceftriakson przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności, ceftriakson może być stosowany w okresie ciąży tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka przez lekarza prowadzącego, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.

Ceftriakson przenika w małych ilościach do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom karmiącym piersią. U niemowląt karmionych piersią może występować biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, dlatego może zachodzić konieczność przerwania karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uczulenia.

Proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań – podawanie domięśniowe:

Stosowanie ceftriaksonu i lidokainy jest przeciwwskazane podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3).

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. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nadmierny spadek ciśnienia tętniczego lub zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Rzadko opisywano ciężkie reakcje niepożądane u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie. W niektórych przypadkach reakcje te prowadziły do zgonu. Noworodki były leczone podawanym dożylnie ceftriaksonem i wapniem. Niektóre z nich otrzymywały ceftriakson i wapń w różnym czasie i w osobnych wlewach. Złogi soli wapniowej ceftriaksonu obserwowano w płucach i nerkach zmarłych wcześniaków. Duże ryzyko precypitacji wynika z małej objętości krwi u noworodków. Ponadto okres półtrwania leku jest dłuższy niż u dorosłych.

W związku z zastosowaniem ceftriaksonu obserwowano następujące reakcje niepożądane, które ustępowały samoistnie lub po przerwaniu leczenia.

W tym punkcie działania niepożądane klasyfikowane są w następujący sposób:

bardzo często (>1/10)

często (>1/100, <1/10)

niezbyt często (>1/1 000, <1/100)

rzadko (>1/10 000, <1/1 000)

bardzo rzadko, łącznie z pojedynczymi przypadkami (<1/10 000)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zakażenia i infestacje

Niezbyt często:

Grzybica dróg płciowych.

Nadkażenia drobnoustrojami niewrażliwymi na ceftriakson.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko:

Eozynofilia, leukopenia, granulocytopenia.

Bardzo rzadko, łącznie z pojedynczymi przypadkami:

Agranulocytoza ($<500/\text{mm}^3$), najczęściej po 10 dniach leczenia i dawce całkowitej wynoszącej 20 g ceftriaksonu lub więcej. Zaburzenia krzepliwości, trombocytopenia.

Opisywano niewielkie wydłużenie czasu protrombinowego.

Niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna).

Zaburzenia układu immunologicznego

Często:

Alergiczne reakcje skórne (np. zapalenie skóry, pokrzywka, osutka), świąd, obrzęk skóry i stawów.

Rzadko:

Ostre reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu, do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. Zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości o ciężkim przebiegu lub wstrząsu anafilaktycznego konieczne jest natychmiastowe przerwanie podawania ceftriaksonu i rozpoczęcie odpowiedniego postępowania ratunkowego.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często:

Bóle głowy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często:

Zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, luźne stolce lub biegunka. Te działania niepożądane są przeważnie lekkie i często ustępują podczas leczenia lub po jego przerwaniu.

Bardzo rzadko:

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4).

W razie pojawienia się ciężkiej, uporczywej biegunki w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, należy brać pod uwagę możliwość występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Jest to powikłanie poważne, a nawet zagrażające życiu, wywoływane najczęściej przez *Clostridium difficile*.

W zależności od wskazania, należy rozważyć przerwanie stosowania ceftriaksonu i wdrożyć właściwe leczenie, np. podać odpowiednie antybiotyki lub chemioterapeutyki o ustalonej klinicznie skuteczności. Leki hamujące perystaltykę są przeciwwskazane.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często:

Objawowe złoże soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym u dzieci (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). Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Objawowe złoże 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. W rzadkich przypadkach, w których oprócz wytrącania się złogów występują objawy kliniczne (np. ból), zaleca się postępowanie objawowe.

Należy również rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:

Skąpomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Rzadko:

Wytrącanie się ceftriaksonu w nerkach u dzieci, głównie w wieku powyżej 3 lat, leczonych dużymi dawkami dobowymi (np. 80 mg/kg mc. na dobę i więcej) lub dawkami całkowitymi powyżej 10 g ceftriaksonu, u których występowało kilka czynników ryzyka (np. ograniczenia podaży płynów). Objawy te ustępowały jednak po odstawieniu ceftriaksonu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:

Zapalenie żył po podaniu dożylnym. Ryzyko tego powikłania można zminimalizować przez powolne wstrzykiwanie leku (w ciągu 2-4 minut).

Ból w miejscu podania.

W przypadku szybkiego wstrzyknięcia dożylnego mogą występować reakcje nietolerancji w postaci uczucia gorąca lub nudności. Reakcji takich można uniknąć przez powolne wstrzykiwanie leku (w ciągu 2-4 minut).

Po podaniu domięśniowym może występować ból i stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Objawy zatrucia

Typowe objawy przedawkowania prawdopodobnie odpowiadają profilowi działań niepożądanych.

Kolka występowała bardzo rzadko w przypadku istniejącej nefropatii lub kamicy żółciowej, po zastosowaniu dużych dawek oraz większej od zalecanej częstości i szybkości podawania leku.

Leczenie w przypadku zatrucia

Nadmierne stężenia ceftriaksonu w surowicy nie mogą być obniżone przez zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie ma swoistej odtrutki. Wskazane jest leczenie 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

Gram-dodatnie beztlenowe

Peptococcus niger

Peptostreptococcus spp.

Gram-ujemne tlenowe

*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 cefalosporyny 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. Średnia objętość 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 mg/l. 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 mózgowie u noworodków, niemowląt i dzieci.

W płynie mózgowo-rdzeniowym maksymalne stężenia wynoszące 18 mg/l uzyskuje się po upływie około czterech godzin po podaniu dożylniej dawki 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 0,6-1,4 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.

Noworodki:

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 o bezpieczeństwie

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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów ceftriaksonu nie należy mieszać z roztworami innych leków. Ceftriakson wykazuje niezgodność z roztworami zawierającymi jony wapnia jak np. roztwór Hartmanna czy Ringera. W piśmiennictwie opisano niezgodność ceftriaksonu z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem, aminoglikozydami i labetololem.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (o pojemności 24 ml) zawierająca 1 g ceftriaksonu pakowana jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przygotowanie roztworów

Podanie domięśniowe

Zawartość fiołki 1g rozpuścić w około 3,5 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu, 1% roztwór lidokainy).

Uwaga! Roztworu ceftriaksonu przygotowanego z 1% roztworu lidokainy nie wolno podawać dożylnie.

Podanie dożylnie

Zawartość fiołki 1g rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań. Wstrzykiwać powoli przez 3 do 5 minut.

Wlew dożylny

Zawartość fiołki 1g należy rozpuścić w jednym z niżej podanych, nie zawierających wapnia, rozpuszczalników. Ceftriakson najlepiej podawać w roztworze o stężeniu od

10 mg/ml do 40 mg/ml przez co najmniej 30 minut.

Rozpuszczalniki: woda do wstrzykiwań; 0,9% roztwór chlorku sodu; 0,45% roztwór chlorku sodu + 2,5% roztwór glukozy (1 : 1); 5% roztwór glukozy; 10% roztwór glukozy; 6% roztwór dekstranu w 5% roztworze glukozy.

Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu. Przygotowane roztwory ceftriaksonu zachowują trwałość w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) przez 24 godziny.

Roztwory ceftriaksonu mogą mieć zabarwienie od bladożółtego do bursztynowego w zależności od użytego rozpuszczalnika, stężenia i czasu przechowywania. Nie wpływa to na aktywność i tolerancję leku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
7499

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
27.01.1998 / 02.04.2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2008-07-21

Nota prawna

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.