CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g lub 2 g ceftriaksonu (*Ceftriaxonum*) w postaci ceftriaksonu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód.
Każdy gram produktu zawiera 83 mg sodu (3,6 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Prawie biały lub żółtawy, krystaliczny proszek, słabo higroskopijny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Biotrakson jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych o czasie (od urodzenia):

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- pozaszpitalne zapalenie płuc,
- szpitalne zapalenie płuc,
- ostre zapalenia ucha środkowego,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej,
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),
- zakażenia kości i stawów,
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- rzeżączka,
- kiła,
- bakteryjne zapalenie wsierdzia.

Biotrakson można stosować:

- w leczeniu zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych,
- w leczeniu rozsianej postaci boreliozy [wczesnej (stadium II) i późnej (stadium III)] u dorosłych i dzieci, w tym noworodków od 15. dnia życia,
- w przedoperacyjnym zapobieganiu zakażeniom miejsc operowanych,
- w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym,
- w leczeniu pacjentów z bakteriemią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi wyżej, lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Produkt Biotrakson należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy spektrum jego działania nie obejmuje wszystkich bakterii, które mogą wywoływać dane zakażenie (patrz punkt 4.4).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od ciężkości, wrażliwości, umiejscowienia i rodzaju zakażenia, jak również od wieku oraz czynności wątroby i nerek danego pacjenta.

Dawki zalecane w tabelach poniżej są zwykle zalecanymi dawkami w tych wskazaniach.
W szczególnie ciężkich przypadkach należy rozważyć zastosowanie dawek z górnej granicy zalecanego zakresu.

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

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

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawek z górnej granicy zalecanego zakresu.
** Podawanie dwa razy na dobę (co 12 godzin) można rozważyć, jeśli stosuje się dawki większe niż 2 g na dobę.

Wskazania do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat (≥50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania:

Ostre zapalenia ucha środkowego
Produkt Biotrakson można podać w pojedynczej dawce domięśniowej 1 do 2 g. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy pacjent jest ciężko chory lub poprzednie leczenie nie przynosi poprawy, ceftriakson może być skuteczny podawany domięśniowo w dawce 1 do 2 g na dobę przez 3 dni.

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych
2 g w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Rzeżączka
500 mg w pojedynczej dawce domięśniowej.

Kiła
Zwykle zalecana dawka to 500 mg do 1 g raz na dobę, zwiększona w kile układu nerwowego do 2 g raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Rozsiana postać boreliozy [wczesna (stadium II) i późna (stadium III)]
2 g raz na dobę przez 14-21 dni. Zaleca się różny czas trwania leczenia; należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Dzieci i młodzież

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku od 15. dnia do 12 lat (<50 kg)
U dzieci o masie ciała 50 kg i więcej należy stosować zwykłą dawkę dla dorosłych.

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

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnej granicy zalecanego zakresu.
** Podawanie dwa razy na dobę (co 12 godzin) można rozważyć, jeśli stosuje się dawki większe niż 2 g na dobę.

Wskazania do stosowania u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku od 15. dnia do 12 lat (<50 kg), które wymagają specjalnych schematów dawkowania

Ostre zapalenia ucha środkowego
W początkowym leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego można podać produkt Biotrakson w pojedynczej dawce domięśniowej 50 mg/kg mc. Ograniczone dane wskazują, że w przypadku, gdy dziecko jest ciężko chore lub początkowe leczenie nie przynosi poprawy, produkt Biotrakson może być skuteczny podczas podawania domięśniowego w dawce 50 mg/kg mc. na dobę przez 3 dni.

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych
50 do 80 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Kiła
Zwykle zalecana dawka to 75 do 100 mg/kg mc. raz na dobę (maksymalnie 4 g) przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Rozsiana postać boreliozy [wczesna (stadium II) i późna (stadium III)]
50 do 80 mg/kg mc. raz na dobę przez 14-21 dni. Zaleca się różny czas trwania leczenia; należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Noworodki w wieku 0-14 dni
Biotrakson jest przeciwwskazany u wcześniaków w wieku do 41 tygodni licząc od daty ostatniej miesiączki (wiek ciążowy + wiek chronologiczny).

Dawkowanie ceftriaksonu*	**Częstość podawania**	**Wskazania do stosowania**
20 do 50 mg/kg mc.	Raz na dobę	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
		Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
		Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
		Pozaszpitalne zapalenie płuc
		Szpitalne zapalenie płuc
		Zakażenia kości i stawów
		Leczenie pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
50 mg/kg mc.	Raz na dobę	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
		Bakteryjne zapalenie wsierdzia

* W potwierdzonej bakteriemii należy rozważyć zastosowanie dawki z górnej granicy zalecanego zakresu.
Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg/kg mc.

Wskazania do stosowania u noworodków w wieku 0-14 dni, które wymagają specjalnych schematów dawkowania

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

Przedoperacyjne zapobieganie zakażeniom miejsc operowanych
20 do 50 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Kiła
Zwykle zalecana dawka to 50 mg/kg mc. raz na dobę przez 10-14 dni. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu kiły, w tym kiły układu nerwowego, są ustalone na podstawie bardzo ograniczonych danych. Należy wziąć pod uwagę krajowe lub lokalne wytyczne.

Czas trwania leczenia

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki ceftriaksonu pod warunkiem, że czynność wątroby nie jest zaburzona. Tylko w schyłkowej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) dawka ceftriaksonu nie powinna być większa niż 2 g na dobę.
U pacjentów dializowanych nie ma konieczności stosowania dawek uzupełniających po dializie. Ceftriakson nie jest usuwany podczas hemodializy ani dializy otrzewnowej. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i nerek

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

Sposób podawania

Produkt Biotrakson można podawać w infuzji dożylnej trwającej co najmniej 30 minut (zalecany sposób podania) lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym 5 minut, lub w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. W dożylnym przerywanym wstrzyknięciu produkt należy podawać przez 5 minut, najlepiej do dużej żyły. U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 12 lat dawki dożylne wynoszące 50 mg/kg mc. lub więcej należy podawać w postaci infuzji. U noworodków dawki dożylne należy podawać w czasie dłuższym niż 60 minut, aby zmniejszyć ryzyko encefalopatii bilirubinowej (patrz punkty 4.3 i 4.4). Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać na odpowiednią głębokość w obrębie względnie dużego mięśnia; nie podawać w jedno miejsce więcej niż 1 g. Podawanie domięśniowe należy rozważyć wtedy, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub jest mniej odpowiednie dla danego pacjenta. Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie.

Nigdy nie podawać dożylnie roztworów, w których zastosowano jako rozpuszczalnik roztwór lidokainy (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla lidokainy.

Ceftriakson jest przeciwwskazany u noworodków (w wieku ≤28 dni), u których jest konieczne (lub oczekuje się, że będzie konieczne) dożylne leczenie roztworami zawierającymi wapń, w tym ciągłymi infuzjami zawierającymi wapń, takimi jak roztwory do żywienia pozajelitowego, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolkach ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić w razie zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego. W związku z tym ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń (patrz punkty 4.3, 4.4 i 6.2).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftriakson, na jakąkolwiek inną cefalosporynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężka reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy) w wywiadzie.

Ceftriakson jest przeciwwskazany u:
- wcześniaków w wieku do 41 tygodni licząc od ostatniej miesiączki (wiek ciążowy + wiek chronologiczny)*;
- noworodków urodzonych o czasie (w wieku do 28 dni):
  - z hiperbilirubinemią, żółtaczką lub z hipoalbuminemią lub kwasicą, ponieważ są to stany, w których wiązanie bilirubiny jest najprawdopodobniej zaburzone*,
  - u których jest konieczne (lub oczekuje się, że będzie konieczne) dożylne leczenie preparatami wapnia lub infuzjami zawierającymi wapń, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowej ceftriaksonu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.2).

* Badania *in vitro* wykazały, że ceftriakson może wypierać bilirubinę z jej miejsc wiązania z albuminami surowicy, stwarzając w ten sposób ryzyko encefalopatii bilirubinowej u takich pacjentów.

Przed domięśniowym wstrzyknięciem ceftriaksonu rozpuszczonego w roztworze lidokainy należy upewnić się, że pacjenta nie dotyczą przeciwwskazania do stosowania lidokainy (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z informacjami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla lidokainy, zwłaszcza dotyczącymi przeciwwskazań.
Roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

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

W związku z leczeniem ceftriaksonem obserwowano ciężkie działania niepożądane w obrębie skóry [zespół Stevensa-Johnsona (pęcherzowy rumień wielopostaciowy) lub toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)], mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, jednakże częstość występowania tych działań jest nieznana (patrz punkt 4.8).

Reakcja Jarischa-Herxheimera

U niektórych pacjentów z zakażeniem wywołanym krętkami, krótko po rozpoczęciu leczenia ceftriaksonem może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera. Reakcja ta zwykle ma przebieg samoograniczający się lub można ją leczyć objawowo. W razie wystąpienia takiej reakcji nie należy odstawiać antybiotykoterapii.

Interakcja z produktami zawierającymi wapń

Opisano przypadki zgonów w wyniku wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu w płucach i nerkach u wcześniaków i urodzonych o czasie noworodków w pierwszym miesiącu życia. Co najmniej jedno z dzieci otrzymywało ceftriakson i wapń w różnym czasie i przez różne zestawy do podawania dożylnego. W dostępnych danych naukowych nie ma potwierdzonych doniesień o wewnątrznaczyniowych strątach u pacjentów innych niż noworodki, leczonych ceftriaksonem i roztworami zawierającymi wapń lub innymi produktami zawierającymi wapń. W badaniach *in vitro* wykazano, że u noworodków występuje zwiększone, w porównaniu do innych grup wiekowych, ryzyko wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu.

U pacjentów, niezależnie od wieku, nie wolno mieszać ani podawać ceftriaksonu jednocześnie z roztworami do podawania dożylnego zawierającymi wapń, nawet jeśli stosuje się różne linie infuzyjne lub podaje się w różne miejsca.
Jednak w celu uniknięcia wytrącenia osadu, u pacjentów w wieku powyżej 28 dni ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli linie infuzyjne są wkłute w różne miejsca lub są wymienione, lub pomiędzy infuzjami zostaną starannie przepłukane fizjologicznym roztworem soli. Jeśli u pacjentów konieczne jest podawanie w ciągłej infuzji roztworów do całkowitego żywienia pozajelitowego zawierających wapń (ang. *total parenteral nutrition,* TPN), osoba z fachowego personelu medycznego może rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia przeciwbakteryjnego, które nie wiążą się z takim ryzykiem wytrącania się osadu. Jeżeli zastosowanie ceftriaksonu u pacjentów, u których konieczne jest ciągłe żywienie pozajelitowe, zostanie uznane za niezbędne, ceftriakson i roztwory do TPN można podawać jednocześnie, ale przez różne linie infuzyjne wkłute w różne miejsca. Inna możliwość to przerwanie podawania TPN na czas infuzji ceftriaksonu i przepłukanie linii infuzyjnej pomiędzy podaniem roztworów (patrz punkty 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ceftriaksonu u noworodków, niemowląt i dzieci określono dla schematów dawkowania opisanych w punkcie „Dawkowanie i sposób podawania“ (patrz punkt 4.2). Badania wykazały, że ceftriakson, podobnie jak niektóre inne cefalosporyny, może wypierać bilirubinę z miejsc wiązania z albuminami surowicy.

Produkt Biotrakson jest przeciwwskazany u wcześniaków oraz donoszonych noworodków, u których występuje ryzyko encefalopatii bilirubinowej (patrz punkt 4.3).

Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna

Obserwowano przypadki autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących antybiotyki z grupy cefalosporyn, w tym produkt Biotrakson (patrz punkt 4.8). Obserwowano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w tym zakończone zgonem, podczas leczenia produktem Biotrakson, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Jeżeli podczas leczenia ceftriaksonem u pacjenta wystąpi niedokrwistość, należy wziąć pod uwagę możliwość niedokrwistości związanej z cefalosporyną i przerwać leczenie ceftriaksonem do czasu określenia etiologii niedokrwistości.

Długotrwałe leczenie

W trakcie długotrwałego leczenia należy regularnie oznaczać morfologię krwi.

Zapalenie jelita grubego, nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Obserwowano występowanie zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych, podczas stosowaniu niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych, także ceftriaksonu. Może ono mieć przebieg od postaci lekkiej do zagrażającej życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów z biegunką, która wystąpiła podczas lub po zakończeniu stosowania ceftriaksonu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftriaksonem i podanie leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.
Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwbakteryjnych, może dojść do nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami.

Ciężka niewydolność nerek i wątroby

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

Zaburzenia wyników testów serologicznych

Biotrakson może wpływać na wyniki testu Coombsa, bowiem może spowodować fałszywie dodatni wynik testu. Biotrakson może też spowodować fałszywie dodatni wynik testu na galaktozemię (patrz punkt 4.8).
Nieenzymatyczne metody oznaczania glukozy w moczu mogą dać fałszywie dodatnie wyniki. Podczas leczenia produktem Biotrakson zawartość glukozy w moczu należy oznaczać metodami enzymatycznymi (patrz punkt 4.8).
Obecność ceftriaksonu może fałszywie zaniżać poziom glukozy we krwi podczas niektórych badań diagnostycznych monitorujących poziom glukozy we krwi. Należy zapoznać się z instrukcją obsługi każdego stosowanego systemu oraz zastosować alternatywne metody badania, jeśli jest to konieczne.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ceftriakson ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego i może nie nadawać się do stosowania w monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że zidentyfikowany został drobnoustrój odpowiedzialny za zakażenie (patrz punkt 4.2). W zakażeniu kilkoma drobnoustrojami, gdy wśród podejrzewanych drobnoustrojów są oporne na ceftriakson, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego antybiotyku.

Stosowanie lidokainy

Jeżeli jako rozpuszczalnik stosowany jest roztwór lidokainy, otrzymany roztwór ceftriaksonu może być użyty tylko do wstrzyknięć domięśniowych. Przed użyciem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia i inne istotne informacje wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy (patrz punkt 4.3). Roztworów zawierających lidokainę nie wolno nigdy podawać dożylnie.

Kamica żółciowa

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

Zastój żółci

U pacjentów leczonych ceftriaksonem obserwowano przypadki zapalenia trzustki, spowodowane prawdopodobnie niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów występowały czynniki ryzyka zastoju żółci i powstawania szlamu żółciowego, np. przebyte poważne leczenie, ciężka choroba i całkowite żywienie pozajelitowe. Nie można wykluczyć, że ceftriakson jest czynnikiem wyzwalającym lub sprzyjającym powstawaniu osadów żółciowych.

Kamica nerkowa

Obserwowano przypadki kamicy nerkowej, która ustępowała po przerwaniu leczenia ceftriaksonem (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy, należy przeprowadzić badanie USG. Stosowanie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie lub z hiperkalciurią powinno być rozważone przez lekarza na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Encefalopatia

W związku ze stosowaniem ceftriaksonu notowano przypadki encefalopatii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) lub z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli podejrzewa się, że występujące objawy encefalopatii (np. obniżenie poziomu świadomości, zmiany w stanie psychicznym, mioklonie, drgawki) są związane ze stosowaniem ceftriaksonu, należy rozważyć odstawienie ceftriaksonu.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 83 mg sodu (3,6 mmol) w 1 g, co odpowiada 4,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt podaje się wyłącznie po rekonstytucji - patrz punkt 6.6. Przy obliczaniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu należy brać pod uwagę ilość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna do rekonstytucji produktu Biotrakson ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu może wystąpić także w razie zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego. Ceftriaksonu nie wolno podawać jednocześnie przez trójnik z zawierającymi wapń roztworami dożylnymi, w tym zawierającymi wapń infuzjami dożylnymi, np. do żywienia pozajelitowego. Jednakże u pacjentów innych niż noworodki, ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli linie infuzyjne zostaną starannie przepłukane pomiędzy infuzjami odpowiednim, zgodnym farmaceutycznie roztworem. W badaniach *in vitro* na osoczu uzyskanym od dorosłych oraz z krwi pępowinowej noworodków wykazano, że noworodki są narażone na zwiększone ryzyko wytrącania się soli wapniowej ceftriaksonu (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych może nasilać antagonistyczne działanie wobec witaminy K i zwiększać ryzyko krwawienia. Zaleca się częste monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz odpowiednie dostosowanie dawki antagonisty witaminy K do jego wartości, zarówno podczas leczenia ceftriaksonem, jak i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

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

Nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek po jednoczesnym podawaniu dużych dawek ceftriaksonu i silnych leków moczopędnych (np. furosemidu).

Jednoczesne podawanie probenecydu nie spowalnia eliminacji ceftriaksonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ceftriakson przenika przez barierę łożyska. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ceftriaksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka lub płodu, rozwój okołoporodowy ani pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ceftriakson może być podawany podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ceftriakson jest wydzielany do mleka ludzkiego w małym stężeniu, jednak podczas stosowania dawek leczniczych nie przewiduje się żadnego wpływu ceftriaksonu na karmionego piersią noworodka lub niemowlę. Nie można jednak wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania ceftriaksonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

W klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana[a]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybicze zakażenie narządów płciowych	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego[b]	Nadkażenie[b]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Leukopenia Małopłytkowość	Granulocytopenia Niedokrwistość Zaburzenia krzepnięcia		Niedokrwistość hemolityczna[b] Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Reakcja rzekomoanafilaktyczna Reakcja nadwrażliwości[b] Reakcja Jarischa-Herxheimera[b]
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	Encefalopatia	Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika				Uczucie wirowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[b] Luźne stolce	Nudności Wymioty		Zapalenie trzustki[b] Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			Powstawanie strątów w pęcherzyku żółciowym[b] Żółtaczka jąder podkorowych mózgu (*kernicterus*)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd	Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona[b] Toksyczna nekroliza naskórka[b] Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)[b]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz Cukromocz	Skąpomocz Powstawanie strątów w nerkach (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie żył Ból w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Obrzęk Dreszcze	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Fałszywie dodatni wynik testu Coombsa[b] Fałszywie dodatni wynik testu na

				galaktozemię[b] Fałszywie dodatni wynik oznaczania glukozy za pomocą nieenzymatycznych testów[b]

[a] Na podstawie zgłoszeń po dopuszczeniu produktu do obrotu. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o nieokreślonej dokładnie wielkości, niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, dlatego sklasyfikowano ją jako nieznaną.
[b] Patrz punkt 4.4

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Doniesienia o biegunce po leczeniu ceftriaksonem mogą być związane z *Clostridium difficile*. Należy zastosować odpowiednie wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

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

Zgłaszano przypadki wytrącania się ceftriaksonu w drogach moczowych, głównie u dzieci, które otrzymywały duże dawki dobowe (np. ≥80 mg/kg mc. na dobę) lub duże dawki całkowite (większe niż 10 g) i występowały u nich dodatkowe czynniki ryzyka (np. odwodnienie lub unieruchomienie w łóżku). Zdarzenie takie może być objawowe lub bezobjawowe, może prowadzić do niedrożności moczowodów i ostrej pozanerkowej niewydolności nerek, jednakże zazwyczaj przemija po odstawieniu ceftriaksonu (patrz punkt 4.4).

Obserwowano wytrącanie się soli wapniowej ceftriaksonu w pęcherzyku żółciowym, głównie u pacjentów leczonych dawkami większymi od zalecanej standardowej dawki. Badania prospektywne u dzieci wykazały zmienną częstość powstawania strątów podczas podawania dożylnego - nawet ponad 30% w niektórych badaniach. Częstość występowania wydaje się być mniejsza podczas powolnej infuzji (trwającej 20−30 minut). Efekt ten jest zwykle bezobjawowy, jednakże rzadko strątom towarzyszyły objawy kliniczne, takie jak ból, nudności i wymioty. W takich przypadkach zalecane jest leczenie objawowe. Wytrącanie się jest zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia ceftriaksonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania mogą wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty i biegunka. Nie można zmniejszyć stężenia ceftriaksonu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie ma swoistej odtrutki. Leczenie przedawkowania jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; cefalosporyny III generacji, kod ATC: J01DD04

Mechanizm działania

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

Oporność

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

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym beta-laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ECBL), karbapenemazy lub chromosomalne cefalosporynazy (AmpC), które mogą być indukowane lub stale wytwarzane przez niektóre gatunki tlenowych bakterii Gram-ujemnych z derepresorowanym genem beta-laktamazy;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę do ceftriaksonu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy aktywnie usuwające lek z komórki.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) są następujące:

Drobnoustrój	**Test metodą rozcieńczeniową (MIC, mg/l)**	
	Wrażliwy	**Oporny**
Enterobacteriaceae	≤1	>2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (grupy A, B, C i G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	≤0,5[c.]	>2
Paciorkowce zieleniące	≤0,5	>0,5
Haemophilus influenzae	≤0,12[c.]	>0,12
Moraxella catarrhalis	≤1	>2
Neisseria gonorrhoeae	≤0,12	>0,12
Neisseria meningitidis	≤0,12[c.]	>0,12
Niezwiązane z gatunkami	≤1[d.]	>2

a. Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
b. Wrażliwość określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
c. Izolaty z MIC dla ceftriaksonu powyżej wartości granicznej wrażliwości występują rzadko; w razie ich wykrycia należy przeprowadzić ponowny test i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać do laboratorium referencyjnego.
d. Wartości graniczne dotyczą dawki dożylnej 1 g raz na dobę i dużej dawki co najmniej 2 g raz na dobę.

Skuteczność kliniczna wobec konkretnych drobnoustrojów

Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w razie leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność ceftriaksonu, przynamniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie *Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę)[£] Gronkowce koagulazoujemne (wrażliwe na metycylinę)[£] *Streptococcus pyogenes* (grupa A) *Streptococcus agalactiae* (grupa B) *Streptococcus pneumoniae* Paciorkowce zieleniące Bakterie tlenowe Gram-ujemne *Borrelia burgdorferi* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoea* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Providencia* spp. *Treponema pallidum*
Gatunki, w przypadku których może wystąpić problem oporności nabytej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie *Staphylococcus epidermidis*[+] *Staphylococcus haemolyticus*[+] *Staphylococcus hominis*[+] Bakterie tlenowe Gram-ujemne *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli*[%] *Klebsiella pneumoniae*[%] *Klebsiella oxytoca*[%] *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Serratia marcescens* Bakterie beztlenowe *Bacteroides* spp. *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Clostridium perfringens*
Drobnoustroje o oporności naturalnej

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Bakterie beztlenowe

Clostridium difficile

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

£ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są też oporne na ceftriakson.
+ Odsetek oporności >50% w co najmniej jednym regionie.
% Szczepy wytwarzające ESBL są zawsze oporne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu 500 mg i 1 g ceftriaksonu w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*) średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 120 i 200 mg/l. Po dożylnej infuzji 500 mg, 1 g i 2 g ceftriaksonu stężenie ceftriaksonu w osoczu wynosi, odpowiednio, około 80, 150 i 250 mg/l. Po wstrzyknięciu domięśniowym średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w osoczu jest w przybliżeniu o połowę mniejsze od stężenia obserwowanego po dożylnym podaniu równoważnej dawki. Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym domięśniowym podaniu dawki 1 g wynosi około 81 mg/l i jest osiągane po 2−3 godzinach od podania.
Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu po podaniu domięśniowym jest takie samo, jak obserwowane po dożylnym podaniu równoważnej dawki.

Dystrybucja

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

Przenikanie do szczególnych tkanek

Ceftriakson przenika przez opony mózgowo-rdzeniowe. Stopień przenikania jest największy, gdy opony objęte są stanem zapalnym. Zgodnie z doniesieniami, średnie maksymalne stężenie ceftriaksonu w CSF u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi do

25% stężenia w osoczu, w porównaniu z 2% stężenia w osoczu u pacjentów bez stanu zapalnego opon. Maksymalne stężenie ceftriaksonu w CSF osiągane jest w ciągu około 4−6 godzin po wstrzyknięciu dożylnym. Ceftriakson przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka matki w małym stężeniu (patrz punkt 4.6).

Wiązanie z białkami

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

Metabolizm

Ceftriakson nie jest metabolizowany w organizmie, ale ulega przekształceniu w nieaktywne metabolity przez florę jelitową.

Eliminacja

Klirens osoczowy całkowitego ceftriaksonu (związanego i niezwiązanego) wynosi 10−22 ml/min. Klirens nerkowy wynosi 5−12 ml/min. 50−60% ceftriaksonu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem, głównie na drodze przesączania kłębuszkowego, natomiast 40−50% wydalane jest w postaci niezmienionej z żółcią. Okres półtrwania eliminacji całkowitego ceftriaksonu u dorosłych wynosi około 8 godzin.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania ceftriaksonu jest wydłużony u noworodków. W okresie od urodzenia do ukończenia 14. dnia życia stężenie wolnego ceftriaksonu może być dodatkowo zwiększone przez takie czynniki jak zmniejszone przesączanie kłębuszkowe i zmienione wiązanie się z białkami. W okresie dzieciństwa okres półtrwania jest krótszy niż u noworodków i dorosłych.
Klirens osoczowy i objętość dystrybucji całkowitego ceftriaksonu u noworodków, niemowląt i dzieci, są większe niż u dorosłych.

Liniowość i nieliniowość

Farmakokinetyka ceftriaksonu jest nieliniowa i wszystkie podstawowe parametry farmakokinetyczne, z wyjątkiem okresu półtrwania w fazie eliminacji, są zależne od dawki, jeżeli oparte są na całkowitym stężeniu leku, wzrastając w stopniu mniejszym niż proporcjonalny do dawki. Ta nieliniowość wynika z wysycania wiązania się z białkami osocza, w związku z czym obserwowana jest dla całkowitego stężenia ceftriaksonu w osoczu, ale nie dla wolnej (niezwiązanej) frakcji ceftriaksonu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który wykazuje najlepszą korelację ze skutecznością *in vivo* jest odsetek okresu pomiędzy kolejnymi dawkami, w którym stężenie niezwiązanego ceftriaksonu jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) dla swoistych gatunków bakterii (tzn. %T >MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że duże dawki soli wapniowej ceftriaksonu prowadzą do powstawania złogów i strątów w pęcherzyku żółciowym u psów i małp; jak wykazano, zjawisko to jest odwracalne. Badania na zwierzętach nie przyniosły żadnych dowodów wskazujących na toksyczny wpływ na rozrodczość ani na genotoksyczność. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftriaksonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgodnie z doniesieniami literaturowymi, ceftriakson jest niezgodny z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem i antybiotykami aminoglikozydowymi.

Roztworów zawierających ceftriakson nie wolno mieszać z innymi środkami ani do nich dodawać oprócz tych wymienionych w punkcie 6.6. W szczególności, ze względu na ryzyko wytrącania się osadu, nie wolno używać rozcieńczalników zawierających wapń (np. roztworu Ringera lub roztworu Hartmanna) do rozpuszczenia ceftriaksonu w fiolce ani do dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu do podania dożylnego. Ceftriaksonu nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie z roztworami zawierającymi wapń, w tym stosowanych w całkowitym żywieniu pozajelitowym (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

6.3 Okres ważności

2 lata
Sporządzony roztwór można przechowywać 24 godziny w lodówce, tj. w temperaturze od 2°C do 8°C. Zaleca się podanie roztworu produktu Biotrakson bezpośrednio po sporządzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.
Sporządzony roztwór – patrz punkt 6.3.
Roztworów do infuzji dożylnych sporządzonych z użyciem jednocześnie chlorku sodu i glukozy nie należy przechowywać w chłodni (2-8°C) ze względu na niezgodność fizyczną składników w niskich temperaturach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biotrakson, 1 g: fiolka szklana o pojemności 26 ml, zamknięta gumowym korkiem i zabezpieczona aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.

Biotrakson, 2 g: fiolka bezbarwna szklana o pojemności 26 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i zabezpieczona aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

Przed zastosowaniem produktu sprawdzić termin ważności. Nie stosować produktu po terminie podanym na opakowaniu.

W celu nakłucia korka należy użyć igły o średnicy nie większej niż 0,8 mm (21 G w skali Gauge [G]). Igłę należy wbić w centralnie wyznaczonym polu pod kątem 90°.

Przed podaniem produktu należy sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty i nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek. Jeśli jest mętny lub zawiera stałe cząstki, nie nadaje się do użycia. Roztwór może być bezbarwny lub jasnożółty, nasilenie zabarwienia zależy od rodzaju rozpuszczalnika i stężenia ceftriaksonu.

Do sporządzania roztworu należy stosować wodę do wstrzykiwań lub jeden z wymienionych poniżej rozpuszczalników.

Sporządzanie roztworów do wstrzykiwań i infuzji

Zawartość antybiotyku w fiolce	Objętość rozpuszczalnika		
	Wstrzyknięcie domięśniowe	Wstrzyknięcie dożylne	Infuzja dożylna
1 g	3,5 ml	10 ml	40-50 ml
2 g	7,0 ml	20 ml	40-50 ml

Wstrzyknięcie domięśniowe
Produkt należy podawać głęboko domięśniowo po rozpuszczeniu w odpowiedniej ilości wody do wstrzykiwań lub 1% roztworu lidokainy.
Produktu nie należy mieszać w tej samej strzykawce z żadnymi lekami innymi niż 1% roztwór lidokainy chlorowodorku.
Nie podawać dożylnie roztworu produktu z lidokainą.
Dawki większe niż 1 g należy dzielić i wstrzykiwać w więcej niż jedno miejsce.

Dawki większe niż 2 g należy podawać dożylnie.

Wstrzyknięcie dożylne (5 minut)
Zawartość fiolki rozpuszcza się w wodzie do wstrzykiwań, w objętości zależnej od dawki, jak przedstawiono w powyższej tabeli.
Nie podawać dożylnie roztworu produktu z lidokainą.

Infuzja dożylna (co najmniej 30 minut)
W celu sporządzenia roztworów do infuzji dożylnej o stężeniu ceftriaksonu od 10 mg/ml do 40 mg/ml, proszek rozpuszcza się w wodzie do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór należy następnie rozcieńczyć jednym z następujących roztworów:

0,9% roztwór chlorku sodu,
5% roztwór glukozy,
10% roztwór glukozy,
6% roztwór dekstranu w 5% roztworze glukozy,
0,45% roztwór chlorku sodu w 2,5% roztworze glukozy.

Nie podawać dożylnie roztworu produktu z lidokainą.

Roztworów do infuzji dożylnych przygotowanych z użyciem jednocześnie sodu chlorku i glukozy nie należy przechowywać w chłodni (2-8°C) ze względu na niezgodność fizyczną składników w niskich temperaturach.

Objętość wyparcia produktu Biotrakson 1 g wynosi 0,68 ml, zarówno w wodzie do wstrzykiwań jak i w 1% roztworze lidokainy.
Po dodaniu 10 ml wody do wstrzykiwań, końcowe stężenie otrzymanego roztworu wynosi 93,63 mg/ml.
Po dodaniu 3,5 ml 1% roztworu lidokainy końcowe stężenie otrzymanego roztworu wynosi 239,23 mg/ml.

Objętość wyparcia produktu Biotrakson 2 g wynosi 1,36 ml w wodzie do wstrzykiwań.

Do rekonstytucji produktu Biotrakson ani do dalszego rozcieńczania sporządzonego roztworu do podania dożylnego nie używać rozcieńczalników zawierających wapń, takich jak roztwór Ringera lub roztwór Hartmanna, ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu. Sól wapniowa ceftriaksonu może się także wytrącić podczas zmieszania ceftriaksonu z roztworem zawierającym wapń w tym samym zestawie do podawania dożylnego. Nie podawać przez trójnik ceftriaksonu jednocześnie z zawierającymi wapń roztworami do podawania dożylnego, w tym z zawierającymi wapń roztworami do infuzji dożylnych, np. do żywienia pozajelitowego. Jednakże u pacjentów innych niż noworodki, ceftriakson i roztwory zawierające wapń można podawać kolejno jeden po drugim, jeżeli linie infuzyjne zostaną starannie przepłukane pomiędzy infuzjami odpowiednim, zgodnym farmaceutycznie roztworem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biotrakson, 1 g: Pozwolenie nr R/0796
Biotrakson, 2 g: Pozwolenie nr 10101

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

Biotrakson, 1 g
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.1990 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.08.2013 r.

Biotrakson, 2 g
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.01.2021 r.

Charakterystyka zgodna z implementacją zmiany IA_{IN} wprowadzoną w dniu 21.01.2021 r.