

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ceftriaxonă Swyssi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ceftriaxonă 1 g sub formă de ceftriaxonă sare de sodiu 1,193 g.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluția reconstituită are un pH în intervalul 6 – 7 și osmolalitate în intervalul 330 – 480 mOsm/kg.

Soluția reconstituită cu 3,5 ml 1 % Lidocaină are pH 6,6 și osmolalitate 1049 mOsm/kg.

Pulbere cristalină aproape albă sau gălbuie fără semne vizibile de contaminare.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ceftriaxonă Swyssi este indicat la adulți și copii, inclusiv la nou-născuții la termen (de la naștere), pentru tratamentul următoarelor infecții:

- Meningită bacteriană
- Pneumonie comunitară dobândită
- Pneumonie dobândită în spital
- Otită medie acută
- Infecții intraabdominale
- Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită)
- Infecții ale oaselor și articulațiilor
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
- Gonoree
- Sifilis
- Endocardită bacteriană.

Ceftriaxonă Swyssi poate fi utilizat:

- Pentru tratamentul exacerbărilor acute ale bolii pulmonare obstructive cronice la adulți.
- Pentru tratamentul boreliozei Lyme diseminate (stadii precoce (stadiul II) și avansate ale bolii (stadiul III)) la adulți și copii, inclusiv la nou-născuți cu vârsta peste 15 zile.
- Pentru profilaxia preoperatorie a infecțiilor locale asociate intervențiilor chirurgicale.

- În controlul neutropeniei la pacienții cu febră, care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană.
- Pentru tratamentul pacienților cu bacteremie asociată cu, sau care se suspectează a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Ceftriaxonă Swyssi trebuie administrat în asociere cu alți agenți antibacterieni atunci când bacteriile în cauză nu se află în spectrul său de acțiune (vezi pct. 4.4).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale locale privind utilizarea agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza depinde de severitatea, susceptibilitatea, locul și tipul infecției și de vârsta și starea funcției hepato-renale ale pacientului.

Dozele recomandate în tabelele de mai jos sunt dozele recomandate în general în aceste indicații. În cazuri severe particulare, trebuie luată în considerare administrarea dozelor aflate la capătul superior al intervalului de doze recomandat.

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani (≥ 50 kg)

Doza de ceftriaxonă*	Frecvența administrării tratamentului**	Indicații
1-2 g	O dată pe zi	Pneumonie comunitară dobândită
		Exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice
		Infecții intraabdominale
		Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită)
2 g	O dată pe zi	Pneumonie dobândită în spital
		Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
		Infecții ale oaselor și articulațiilor
2-4 g	O dată pe zi	Controlul neutropeniei la pacienții cu febră, care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană
		Endocardită bacteriană
		Meningită bacteriană

* În cazul bacteremiei documentate, trebuie luată în considerare administrarea dozelor aflate la capătul superior al intervalului de doze recomandat.

** Administrarea de două ori pe zi (la interval de 12 ore) poate fi luată în considerare atunci când se administrează doze mai mari de 2 g pe zi.

Indicații pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani (≥ 50 kg) pentru care sunt necesare scheme de tratament specifice:

Otită medie acută

Se administrează intramuscular o doză unică de 1-2 g de Ceftriaxone Swyssi.

Date limitate sugerează faptul că în cazurile în care pacientul este grav bolnav sau tratamentul anterior a eșuat, Ceftriaxonă Swyssi poate fi eficientă dacă se administrează intramuscular o doză de 1-2 g pe zi, timp de 3 zile.

Profilaxia preoperatorie a infecțiilor locale asociate intervențiilor chirurgicale

2 g ca doză unică administrată preoperator.

Gonoree

500 mg ca doză unică administrată intramuscular.

Sifilis

În general, dozele recomandate sunt de 500 mg-1 g administrate o dată pe zi și pot crește la 2 g pe zi în cazul neurosifilisului, timp de 10-14 zile. Recomandările privind dozele administrate pentru tratamentul sifilisului, inclusiv al neurosifilisului, se bazează pe date limitate. Trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Boală Lyme diseminată (stadii precoce [stadiul II] și avansate ale bolii [stadiul III])

2 g o dată pe zi, timp de 14-21 de zile. Recomandările privind durata tratamentului variază și trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Copii și adolescenți

Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta de 15 zile până la 12 ani (< 50 kg)

La copiii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult, trebuie administrată doza uzuală pentru adulți.

Doza de ceftriaxonă*	Frecvența administrării tratamentului**	Indicații
50-80 mg/kg	O dată pe zi	Infecții intraabdominale
		Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită)
		Pneumonie comunitară dobândită
		Pneumonie dobândită în spital
50-100 mg/kg (maximum 4 g)	O dată pe zi	Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
		Infecții ale oaselor și articulațiilor
		Controlul neutropeniei la pacienții cu febră, care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană
80-100 mg/kg (maximum 4 g)	O dată pe zi	Meningită bacteriană
100 mg/kg (maximum 4 g)	O dată pe zi	Endocardită bacteriană

* În cazul bacteremiei documentate, trebuie luată în considerare administrarea dozelor aflate la capătul superior al intervalului de doze recomandat.

** Administrarea de două ori pe zi (la interval de 12 ore) poate fi luată în considerare atunci când se administrează doze mai mari de 2 g pe zi.

Indicații pentru nou-născuți, sugari și copii cu vârsta între 15 zile și 12 ani (< 50 kg) care necesită scheme de tratament specifice:

Otită medie acută

Pentru tratamentul inițial al otitei medii se administrează intramuscular o doză de 50 mg/kg Ceftriaxone Swyssi. Date limitate sugerează faptul că în cazurile în care copilul este grav bolnav sau tratamentul inițial a eșuat, Ceftriaxonă Swyssi poate fi eficientă dacă se administrează intramuscular o doză de 50 mg/kg pe zi, timp de 3 zile.

Profilaxia preoperatorie a infecțiilor locale asociate intervențiilor chirurgicale

50-80 mg/kg ca doză unică administrată preoperator.

Sifilis

În general, dozele recomandate sunt de 75-100 mg/kg (maximum 4 g) o dată pe zi, timp de 10-14 zile. Recomandările privind doza pentru tratamentul sifilisului, inclusiv al neurosifilisului, se bazează pe date foarte limitate. Trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Boală Lyme diseminată (stadii precoce [stadiul II] și avansate ale bolii [stadiul III])

50-80 mg/kg o dată pe zi, timp de 14-21 de zile. Recomandările privind durata tratamentului variază și trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Nou-născuți cu vârsta între 0-14 zile

Ceftriaxonă Swyssi este contraindicat la nou-născuții prematuri, până la vârsta postmenstruală de 41 de săptămâni (vârsta gestațională + vârsta cronologică).

Doza de ceftriaxonă *	Frecvența administrării tratamentului	Indicații
20-50 mg/kg	O dată pe zi	Infecții intraabdominale
		Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
		Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită)
		Pneumonie comunitară dobândită
		Pneumonie dobândită în spital
		Infecții ale oaselor și articulațiilor
		Controlul neutropeniei la pacienții cu febră, care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană
50 mg/kg	O dată pe zi	Meningită bacteriană
		Endocardită bacteriană

* În cazul bacteremiei documentate, trebuie luată în considerare administrarea dozelor aflate la capătul superior al intervalului de doze recomandat.

Doza zilnică maximă de 50 mg/kg nu trebuie depășită.

Indicații pentru nou-născuții cu vârsta între 0-14 zile care necesită scheme de tratament specifice:

Otită medie acută

Pentru tratamentul inițial al otitei medii se administrează intramuscular o doză unică de 50 mg/kg Ceftriaxone Swyssi.

Profilaxia preoperatorie a infecțiilor locale asociate intervențiilor chirurgicale

20-50 mg/kg ca doză unică administrată preoperator.

Sifilis

În general, doza recomandată este de 50 mg/kg o dată pe zi, timp de 10-14 zile. Recomandările privind doza pentru tratamentul sifilisului, inclusiv al neurosifilisului, se bazează pe date foarte limitate. Trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Durata tratamentului

Durata tratamentului variază în funcție de evoluția bolii. La fel ca în cazul tratamentului cu antibiotice, administrarea ceftriaxonei trebuie continuată timp de 48-72 de ore după ce pacientul devine afebril sau au fost obținute dovezi ale eradicării bacteriene.

Pacienți vârstnici

Dozele recomandate pentru adulți nu necesită modificări la pacienții vârstnici dacă funcția renală și funcția hepatică funcționează satisfăcător.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozei în caz de insuficiență hepatică ușoară până la moderată, dacă funcția renală nu este afectată.

Nu există date din studiile clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară reducerea dozei de ceftriaxonă dacă funcția hepatică nu este afectată. Numai în cazurile de insuficiență renală preterminală (clearance-ul creatininei < 10 ml/minut), doza de ceftriaxonă nu trebuie să depășească 2 g pe zi.

La pacienții care efectuează ședințe de dializă nu este necesară suplimentarea dozei după efectuarea dializei. Ceftriaxona nu este eliminată prin dializă peritoneală sau hemodializă. Este recomandată monitorizarea clinică atentă în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică severe

La pacienții cu disfuncție renală și hepatică severe este recomandată monitorizarea clinică atentă în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Administrare intramusculară

Ceftriaxonă Swyssi poate fi administrat prin injecție intramusculară profundă. Injecțiile intramusculare trebuie injectate bine în masa unui mușchi relativ mare al corpului și nu trebuie injectat mai mult de 1 g într-un singur loc de administrare.

Deoarece solventul utilizat este lidocaina, soluția rezultată nu trebuie administrată niciodată intravenos (vezi pct. 4.3). Trebuie luate în considerare informațiile din Rezumatul caracteristicilor medicamentului lidocaină.

Administrare intravenoasă

Ceftriaxonă Swyssi poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de cel puțin 30 de minute (cale de administrare preferată) sau prin injecție intravenoasă lentă în decurs de 5 minute.

Administrarea intravenoasă intermitentă a injecțiilor trebuie efectuată în decurs de 5 minute, de preferat în vene cu diametrul mai mare. La sugari și la copiii cu vârsta de până la 12 ani, dozele de 50 mg/kg sau mai mari trebuie administrate în perfuzie. La nou-născuți, dozele trebuie administrate intravenos în decurs de 60 de minute, pentru a reduce riscul potențial de apariție a encefalopatiei bilirubinice (vezi pct. 4.3 și 4.4). Administrarea intramusculară trebuie luată în considerare atunci când administrarea pe calea intravenoasă nu este posibilă sau mai puțin adecvată pentru pacient. Pentru doze mai mari de 2 g trebuie utilizată calea de administrare intravenoasă.

Ceftriaxona este contraindicată la nou-născuți (≤ 28 de zile) dacă aceștia necesită (sau se așteaptă să necesite) tratament intravenos cu soluții care conțin calciu, inclusiv cu perfuzii continue care conțin

calciu, cum este nutriția parenterală, din cauza riscului de precipitare a sării de calciu a ceftriaxonei (vezi pct. 4.3).

Soluțiile perfuzabile care conțin calciu (de exemplu soluția Ringer sau soluția Hartmann) nu trebuie utilizate pentru a reconstitui ceftriaxona sau pentru a dilua ulterior conținutul flaconului reconstituit pentru administrarea intravenoasă, deoarece se poate forma un precipitat. Precipitatul de calciu-ceftriaxonă poate apărea, de asemenea, atunci când ceftriaxona este amestecată cu soluții care conțin calciu în aceeași linie de administrare intravenoasă. Prin urmare, ceftriaxona și soluțiile care conțin calciu nu trebuie amestecate sau administrate simultan (vezi pct. 4.3, 4.4 și 6.2).

Pentru profilaxia preoperatorie a infecțiilor locale asociate intervențiilor chirurgicale, ceftriaxona trebuie administrată cu 30-90 de minute înainte de intervenția chirurgicală.

Soluția reconstituită este o soluție limpede cu o culoare incoloră până la galbenă sau galben-maronie. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ceftriaxonă, la alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică) la oricare alt tip de antibiotic beta-lactamic (peniciline, monobactami și carbapeneme).

Ceftriaxona este contraindicată la:

Nou-născuții prematuri până la vârsta postmenstruală de 41 de săptămâni (vârsta gestațională + vârsta cronologică)*

Nou-născuții la termen (până la vârsta de 28 de zile):

- cu hiperbilirubinemie, icter sau care au hipoalbuminemie sau acidoză, deoarece în aceste afecțiuni este probabil ca legarea bilirubinei să fie afectată *
- dacă aceștia necesită (sau se așteaptă să necesite) tratament intravenos cu calciu sau cu perfuzii care conțin calciu, din cauza riscului de precipitare a sării de calciu a ceftriaxonei (vezi pct. 4.4, 4.8 și 6.2).

* Studiile *in vitro* au indicat faptul că ceftriaxona poate deplasa bilirubina de pe albumina serică, ceea ce determină un posibil risc de apariție a encefalopatiei bilirubinice la acești pacienți.

Atunci când ceftriaxona se administrează intramuscular iar lidocaina este utilizată ca solvent, trebuie luate în considerare contraindicațiile prevăzute la lidocaină (vezi pct. 4.4). Vezi informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină, în special contraindicațiile.

Soluțiile de ceftriaxonă care conțin lidocaină nu trebuie niciodată administrate intravenos.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Ca și în cazul altor medicamente antibacteriene beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (vezi pct. 4.8). În cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate, tratamentul cu ceftriaxonă trebuie întrerupt imediat și trebuie aplicate măsurile de urgență adecvate. Înainte de începerea tratamentului, trebuie să se stabilească dacă pacientul are antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la ceftriaxonă, la alte cefalosporine sau la orice alt tip de antibiotic beta-lactamic. Ceftriaxona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-severe la alte antibiotice beta-lactamice.

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv: sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză

epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, în asociere cu tratamentul cu cefuroximă; cu toate acestea, frecvența acestor evenimente nu este cunoscută (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu produse care conțin calciu

La prematuri și la nou-născuții la termen cu vârsta mai mică de 1 lună au fost descrise cazuri de reacții letale cauzate de apariția precipitatelor de calciu-ceftriaxonă în plămâni și rinichi. Cel puțin unuia dintre ei i s-au administrat ceftriaxonă și calciu la momente diferite și prin linii de administrare intravenoase diferite. În datele științifice disponibile, nu sunt raportate cazuri confirmate de precipitări intravasculare la pacienți, alții decât nou-născuții tratați cu ceftriaxonă și soluții care conțin calciu sau orice alte produse care conțin calciu.

Studiile *in vitro* au demonstrat că nou-născuții prezintă un risc crescut de formare a precipitatelor de calciu-ceftriaxonă, comparativ cu alte categorii de vârstă. La pacienții de orice vârstă, ceftriaxona nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu nicio soluție intravenoasă care conține calciu, chiar dacă se utilizează linii de perfuzare sau locuri de perfuzare diferite. Cu toate acestea, la pacienții cu vârsta mai mare de 28 de zile, ceftriaxona și soluțiile care conțin calciu pot fi administrate secvențial una după alta dacă sunt utilizate linii de perfuzare în locuri diferite sau dacă liniile de perfuzare sunt înlocuite sau bine spălate între perfuzii cu soluție de ser fiziologic, pentru a se evita precipitarea. La pacienții care necesită perfuzie continuă cu soluții pentru nutriție parenterală totală (NPT) care conțin calciu, profesioniștii din domeniul sănătății pot lua în considerare utilizarea de tratamente antibacteriene alternative, care nu prezintă un risc similar de precipitare. Dacă utilizarea de ceftriaxonă este considerată necesară la pacienții care au nevoie de nutriție continuă, soluțiile NPT și ceftriaxona pot fi administrate simultan, dar prin linii de perfuzare diferite și în locuri diferite. Alternativ, administrarea perfuziei de soluție NPT ar putea fi oprită în perioada de perfuzare a ceftriaxonei, ținând cont de recomandarea de spălare a liniilor de perfuzare între administrări (vezi pct. 4.3, 4.8, 5.2 și 6.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ceftriaxonă Swyssi la nou-născuți, sugari și copii a fost stabilită pentru dozele descrise la Doze și Mod de administrare (vezi pct. 4.2). Studiile au arătat că ceftriaxona, similar altor cefalosporine, poate deplasa bilirubina de pe albuminele plasmatiche.

Ceftriaxonă Swyssi este contraindicat la prematuri și la nou-născuții la termen care prezintă riscul de a dezvolta encefalopatie bilirubinică (vezi pct. 4.3).

Anemia hemolitică mediată imun

O anemie hemolitică mediată imun a fost observată la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antibacteriene din clasa cefalosporinelor, inclusiv Ceftriaxonă Swyssi (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Ceftriaxonă Swyssi au fost raportate cazuri severe de anemie hemolitică, inclusiv cazuri letale, atât la adulți cât și la copii.

Dacă un pacient dezvoltă anemie în timpul tratamentului cu ceftriaxonă, trebuie luat în considerare diagnosticul de anemie asociată administrării de cefalosporine, iar tratamentul cu ceftriaxonă trebuie întrerupt până când factorul etiologic este elucidat.

Tratamentul pe termen lung

În cazul unui tratament prelungit, hemoleucograma completă trebuie să fie efectuată la intervale regulate.

Colită/Dezvoltare excesivă a microorganismelor rezistente

Colita asociată medicamentelor antibacteriene și colita pseudomembranoasă au fost raportate aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv în cazul ceftriaxonei și pot varia ca severitate, de la ușoare până la cele care pun viața în pericol. Prin urmare, este important să fie luat în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de ceftriaxonă (vezi pct. 4.8). Trebuie avute în vedere întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Suprainfecțiile cu microorganisme rezistente pot apărea și în cazul altor medicamente antibacteriene.

Insuficiență renală și hepatică severe

În cazul insuficienței renale și hepatice severe este recomandată monitorizarea clinică atentă în ceea ce privește siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.2).

Interferența cu testarea serologică

Pot apărea interferențe cu testele Coombs, deoarece Ceftriaxonă Swyssi poate conduce la obținerea de rezultate fals-pozitive ale testului. De asemenea, administrarea de Ceftriaxonă Swyssi poate conduce la obținerea de rezultate fals-pozitive ale testului pentru galactozemie (vezi pct. 4.8).

Metodele neenzimatice pentru determinarea glucozei în urină pot conduce la obținerea de rezultate fals-pozitive. Determinarea glucozei din urină în timpul tratamentului cu Ceftriaxonă Swyssi trebuie efectuată prin metode enzimatică (vezi pct. 4.8).

Prezența ceftriaxonei poate scădea în mod fals valorile estimate ale glicemiei obținute cu unele sisteme de monitorizare a glicemiei. Vă rugăm să consultați instrucțiunile de utilizare pentru fiecare sistem. Dacă este necesar, trebuie utilizate metode de testare alternative.

Spectru antibacterian

Ceftriaxona prezintă un spectru limitat al activității antibacteriene și poate să nu fie adecvată pentru utilizarea ca antibiotic unic în tratamentul anumitor tipuri de infecții, decât după confirmarea patogenului (vezi pct. 4.2). În cazul infecțiilor polimicrobiene, unde patogenii suspecți includ microorganisme rezistente la ceftriaxonă, trebuie luată în considerare administrarea unui antibiotic suplimentar.

Utilizarea lidocainei

În cazul în care soluția de lidocaină se utilizează ca solvent, soluțiile de ceftriaxonă trebuie administrate numai sub formă de injecție intramusculară. Trebuie luate în considerare contraindicațiile, atenționările și alte informații relevante, așa cum sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină înainte de administrare (vezi pct. 4.3).

Soluția de lidocaină nu trebuie niciodată administrată intravenos.

Litiază biliară

Atunci când la ecografie se observă umbre, trebuie avut în vedere faptul că există posibilitatea ca acestea să reprezinte precipitate ale sării de calciu a ceftriaxonei. La ecografia veziculei biliare, au fost detectate umbre, considerate în mod eronat ca fiind calculi biliari, și care au fost observate mai frecvent la administrarea unor doze de ceftriaxonă de 1 g pe zi sau mai mari. Este necesară prudență mai ales la copii și adolescenți. Aceste precipitate dispar complet după întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă. Aceste precipitate ale sării de calciu a ceftriaxonei au fost asociate rar cu simptome. În cazurile simptomatice se recomandă tratament conservator non-invaziv, iar decizia de întrerupere a tratamentului cu ceftriaxonă aparține medicului, pe baza evaluării individuale a balanței beneficiu-risc (vezi pct. 4.8).

Stază biliară

La pacienții tratați cu Ceftriaxonă Swyssi au fost raportate rar cazuri de pancreatită, posibilul factor etiologic fiind obstrucția biliară (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților au prezentat factori de risc pentru stază și microlitiază biliară, de exemplu antecedente de intervenții chirurgicale majore, boli severe și nutriție parenterală totală. Nu poate fi exclus rolul declanșator sau de cofactor al Ceftriaxone Swyssi, în raport cu formarea de precipitate biliare.

Litiază renală

Au fost raportate cazuri de litiază renală, care este reversibilă după întreruperea administrării ceftriaxonei (vezi pct. 4.8). În cazuri simptomatice, trebuie efectuată o ecografie. Decizia de utilizare la pacienți cu antecedente de litiază renală sau cu hipercalciurie este luată de către medic, pe baza evaluării balanței beneficiu-risc pentru fiecare pacient.

Reacție Jarisch-Herxheimer (RJH)

Unii pacienți cu infecții cu spirochete pot prezenta o reacție Jarisch-Herxheimer (RJH) la scurt timp după începerea tratamentului cu ceftriaxonă. RJH este de obicei o afecțiune autolimitantă sau poate fi gestionată prin tratament simptomatic. Tratamentul cu antibiotice nu trebuie întrerupt dacă apare o astfel de reacție.

Encefalopatie

S-a raportat encefalopatie la utilizarea ceftriaxonei (vezi pct. 4.8), în special la pacienții vârstnici cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2) sau tulburări ale sistemului nervos central. Dacă se suspectează encefalopatie asociată cu ceftriaxonă (de exemplu, scăderea nivelului de conștiență, modificarea stării mentale, mioclonie, convulsii), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă.

Ceftriaxonă Swyssi conține sodiu.

Ceftriaxonă Swyssi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține 82.9 mg sodiu pe flacon echivalent cu 4.15% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Soluțiile perfuzabile care conțin calciu, cum sunt soluția Ringer sau soluția Hartmann, nu trebuie utilizate pentru a reconstitui conținutul flacoanelor de Ceftriaxonă Swyssi sau pentru a dilua ulterior conținutul flaconului reconstituit pentru administrarea intravenoasă, deoarece se poate forma un precipitat. Precipitatul de calciu-ceftriaxonă poate apărea, de asemenea, atunci când ceftriaxona este amestecată cu soluții care conțin calciu în aceeași linie de administrare intravenoasă. Ceftriaxona nu trebuie administrată simultan cu soluții pentru administrare intravenoasă care conțin calciu, inclusiv cu perfuziile continue care conțin calciu, cum sunt perfuziile pentru nutriție parenterală prin intermediul unui tub în formă de Y. Cu toate acestea, ceftriaxona și soluțiile care conțin calciu pot fi administrate secvențial una după alta la toate categoriile de pacienți, cu excepția nou-născuților, dacă liniile de perfuzare sunt bine spălate între perfuzii cu un lichid compatibil. Studiile *in vitro* care au utilizat plasmă de la adulți și plasmă din sângele cordonului ombilical al nou-născuților au demonstrat că nou-născuții prezintă un risc crescut de formare a precipitatelor de calciu-ceftriaxonă (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 și 6.2).

Administrarea concomitentă cu anticoagulate orale poate crește efectul de tip antivitamină K și riscul de sângerare. Se recomandă ca, atât în timpul cât și după tratamentul cu ceftriaxonă, valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) să fie monitorizată frecvent, iar posologia medicamentului cu efect de tip antivitamină K să fie ajustată corespunzător (vezi pct. 4.8).

Există dovezi contradictorii privind o potențială creștere a toxicității renale a aminoglicozidelor atunci când se administrează concomitent cu cefalosporinele. În aceste cazuri, practica medicală recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor de aminoglicozidă (și a funcției renale).

Într-un studiu *in vitro*, au fost observate efecte antagoniste la administrarea cloramfenicolului în asociere cu ceftriaxona. Relevanța clinică a acestui aspect nu este cunoscută.

Nu au fost raportate interacțiuni între ceftriaxonă și medicamentele care conțin calciu cu administrare orală sau interacțiuni între ceftriaxona administrată intramuscular și medicamentele care conțin calciu (administrare pe cale intravenoasă sau orală).

La pacienții tratați cu ceftriaxonă, se pot obține rezultate fals-pozitive ale testului Coombs. Ceftriaxona, ca și alte antibiotice, poate conduce la rezultate fals-pozitive ale testului pentru galactozemie.

De asemenea, metodele neenzimatică de determinare a glucozei în urină pot da rezultate fals-pozitive.

De aceea, determinarea glucozei din urină în timpul tratamentului cu ceftriaxonă trebuie efectuată prin metode enzimatiche.

Nu a fost observată afectarea funcției renale după administrarea concomitentă de doze mari de ceftriaxonă și medicamente diuretice (de exemplu furosemid).

Administrarea simultană de probenecid nu scade eliminarea ceftriaxonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ceftriaxona traversează bariera placentară. Există date limitate privind administrarea ceftriaxonei la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale nu au evidențiat, direct sau indirect, efecte dăunătoare asupra dezvoltării embrionare/fetale, perinatale sau postnatale (vezi pct. 5.3). Ceftriaxona poate fi administrată în timpul sarcinii și în special în primul trimestru de sarcină numai dacă beneficiul tratamentului depășește riscul acestuia.

Alăptarea

Ceftriaxona se excretează în laptele uman în cantități mici, dar la doze terapeutice nu se anticipează niciun efect asupra sugarilor alăptați. Cu toate acestea, nu poate fi exclus riscul de apariție a diareei și a infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor. Trebuie avută în vedere posibilitatea sensibilizării. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/oprirea tratamentului cu ceftriaxonă, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect advers asupra fertilității la femei sau bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului cu ceftriaxonă pot apărea reacții adverse (de exemplu, amețeli) care pot afecta abilitatea de a conduce și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie atenți atunci când conduc sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate după administrarea ceftriaxonei sunt eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, diaree, erupție cutanată și valori crescute ale enzimelor hepatice.

Datele necesare pentru a determina frecvența reacțiilor adverse pentru ceftriaxonă au fost extrase din studiile clinice.

Pentru clasificarea frecvenței, a fost utilizată următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Infecții și infestări		Infecții fungice ale aparatului genital	Colită pseudo-membranoasă ^b	Suprainfecții ^b
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie Leucopenie Trombocitopenie	Granulocitopenie Anemie Coagulopatie		Anemie hemolitică ^b Agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic Reacție anafilactică Reacție anafilactoidă Hipersensibilitate ^b Reacție Jarisch-Herxheimer ^b
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli	Encefalopatie	Convulsii
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Bronhospasm	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^b Scaune moi	Greață Vărsături		Pancreatită ^b Stomatită Glosită
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor enzimelor hepatice			Precipitare la nivelul vezicii biliare ^b Icter nuclear Hepatită ^c Hepatită colestatică ^{b,c}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată	Prurit	Urticarie	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Eritem polimorf Pustuloză generalizată acută exantematoasă Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) ^b
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie Glucozurie	Oligurie Precipitare la nivel renal (reversibilă)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Flebită Durere la locul de injectare Pirexie	Edem Frisoane	

Investigații diagnostice		Creștere a creatinemiei		Test Coombs fals- pozitiv ^b Test de galactozemie fals-pozitiv ^b Metode neenzimatic pentru determinarea glucozei cu rezultate fals-pozitive ^b
--------------------------	--	-------------------------	--	--

^a Pe baza raportărilor din perioada ulterioară punerii pe piață. Deoarece aceste reacții adverse sunt raportate în mod voluntar de către o populație de dimensiuni incerte, frecvența acestora nu poate fi estimată, fiind clasificate ca reacții adverse cu frecvență necunoscută..

^b Vezi pct. 4.4

^c De obicei reversibil la întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții și infestări

Raportările de diaree apărute după tratamentul cu ceftriaxonă pot fi asociate cu prezența *Clostridium difficile*. Trebuie instituit tratamentul adecvat cu administrarea de lichide și electroliți (vezi pct. 4.4).

Precipitarea sării de calciu a ceftriaxonei

Au fost raportate rar reacții adverse severe, în unele cazuri letale, la nou-născuții prematuri și la cei la termen (cu vârsta < 28 de zile) care au fost tratați cu ceftriaxonă și calciu administrate intravenos. Precipitatele sare de calciu-ceftriaxonă au fost observate la nivelul plămânilor și rinichilor, după deces.

Riscul mare de precipitare la nou-născuți este determinat de volumul de sânge scăzut și de timpul de înjumătățire plasmatică mai lung al ceftriaxonei, în comparație cu cel al adulților (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Au fost raportate cazuri de apariție a precipitatelor la nivel renal, inițial la copiii care au fost tratați cu doze zilnice mari (de exemplu, ≥ 80 mg/kg și zi sau cu doze totale care depășesc 10 g) și care au prezentat alți factori de risc (de exemplu, restricții ale aportului de lichide sau imobilizare la pat). Riscul de formare a precipitatelor este crescut la pacienții imobilizați sau deshidratați. Această reacție poate fi simptomatică sau asimptomatică, poate conduce la insuficiență renală sau anurie și este reversibilă după întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă (vezi pct. 4.4).

Precipitarea sării de calciu a ceftriaxonei la nivelul vezicii biliare a fost observată inițial la pacienții tratați cu doze mai mari decât doza standard recomandată. La copii, studiile prospective au arătat o incidență variabilă a precipitării după administrarea intravenoasă - peste 30% în unele studii. Incidența pare să fie mai mică în cazul administrării lente a perfuziei (20-30 de minute). Această reacție este de obicei asimptomatică, precipitatele fiind însoțite rar de simptome clinice cum sunt durere, greață și vărsături. În aceste cazuri se recomandă tratamentul simptomatic. De obicei, precipitarea este reversibilă la întreruperea administrării ceftriaxonei (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pot apărea simptome de greață, vărsături și diaree. Concentrația ceftriaxonei nu poate fi redusă prin hemodializă sau prin dializă peritoneală. Nu există un antidot specific. În caz de supradozaj, tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, cefalosporine de generația a treia, codul ATC: J01DD04

Mod de acțiune

Ceftriaxona inhibă sinteza peretelui celular bacterian prin legarea de proteinele de legare a penicilinei (PLP). Aceasta conduce la întreruperea biosintezei peretelui celular (peptidoglican), ceea ce determină în final liza și moartea celulei bacteriene.

Rezistență

Rezistența bacteriană la ceftriaxonă este determinată de unul sau mai multe dintre mecanismele următoare:

- hidroliza de către beta-lactamaze, inclusiv beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE), carbapenemaze și enzime de tipul Amp C care pot fi induse sau inhibitate constant la anumite specii de bacterii aerobe Gram-negative;
- scăderea afinității ceftriaxonei pentru proteinele de legare a penicilinei;
- impermeabilitatea membranei externe a microorganismelor Gram-negative;
- prezența pompelor de eflux bacteriene.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Microbiene (EUCAST) (v.13.1) sunt următoarele:

Patogeni	Test de diluție (CMI, mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> (indicații cu excepția meningitei)	1	2
<i>Enterobacteriaceae</i> (meningita)	1	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	¹⁾	¹⁾
<i>Streptococcus spp.</i> (Grup A, B, C și G) (indicații cu excepția meningitei)	0,25 ²⁾	0,25 ²⁾
<i>Streptococcus spp.</i> (Grup A, B, C și G) (meningită)	0,125 ²⁾	0,125 ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicații cu excepția meningitei)	0,5	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningită)	0,5	0,5
<i>Streptococci</i> din grupul Viridans	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,125	0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,06 ³	0,06 ³
<i>Kingella kingae</i>	0,06	0,06
PK-PD (Nu este corelat cu nicio specie)	1	2

¹⁾ Sensibilitatea stafilococilor la ceftriaxonă este dedusă din sensibilitatea la cefoxitină. Dacă ceftriaxona este raportată pentru stafilococi sensibili la metilicilină, acestea trebuie raportate „Sensibil, expunere crescută” (I).

²⁾ Sensibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.

³⁾ Izolatele sensibile la benzilpenicilină pot fi raportate sensibile la toți agenții beta-lactamici cu puncte critice (inclusiv cele cu Note) fără teste suplimentare. Izolatele rezistente la benzilpenicilină trebuie testate pentru sensibilitatea la agenți individuali.

Eficacitate clinică împotriva patogenilor specifici

Pentru anumite specii, prevalența rezistenței dobândite poate să varieze din punct de vedere geografic și temporal, fiind de dorit obținerea de informații de la nivel local privind rezistența, în special în cazul tratamentului infecțiilor severe. În funcție de necesități, trebuie solicitată opinia experților în cazurile în care prevalența rezistenței este de natură să pună sub semnul întrebării eficacitatea medicamentului, cel puțin în unele tipuri de infecții.

Specii frecvent sensibile
<u>Gram-positive aerobes</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metilicino-sensibil) [£] <i>Staphylococci</i> coagulazo-negativi (metilicino-sensibili) [£] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococci</i> din grupul Viridans <u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia spp</i> <i>Treponema pallidum</i>
Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă (rezistență dobândită ≥ 10%)
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u>

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli %
Klebsiella pneumoniae %
Klebsiella oxytoca %
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Microorganisme anaerobe

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Microorganisme cu rezistență naturală

Microorganisme aerobe Gram-pozitive

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Microorganisme aerobe Gram-negative

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Microorganisme anaerobe

Clostridioides difficile

Altele:

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

[£] Toate speciile de stafilococi metilino-rezistenți sunt rezistente la ceftriaxonă.

⁺ Rate de rezistență >50% în cel puțin o regiune

% Tulpinile producătoare de beta lactamaze cu spectru extins (ESBL) sunt întotdeauna rezistente

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrare intramusculară

După administrarea injectabilă intramusculară, valorile medii ale concentrațiilor plasmatice maxime de ceftriaxonă sunt aproximativ jumătate din cele observate după administrarea intravenoasă a unei doze echivalente. Concentrația plasmatică maximă după administrarea unei singure doze de 1 g este de aproximativ 81 mg/l și este atinsă la 2-3 ore după administrare.

După administrarea intramusculară, aria de sub curbă a concentrației plasmatice în funcție de timp este echivalentă cu cea corespunzătoare administrării intravenoase a unei doze echivalente.

Administrare intravenoasă

După administrarea intravenoasă în bolus a unor doze de 500 mg și 1 g ceftriaxonă, media concentrațiilor plasmatice maxime de ceftriaxonă este de aproximativ 120 și respectiv, 200 mg/l. După administrarea prin perfuzie intravenoasă a unor doze de 500 mg, 1 g și 2 g ceftriaxonă, concentrațiile plasmatice de ceftriaxonă sunt de aproximativ 80, 150 și respectiv, 250 mg/l.

Distribuție

Volumul de distribuție al ceftriaxonei este de 7-12 l. Concentrațiile care depășesc concentrațiile minime inhibitorii ale celor mai relevanți patogeni sunt detectabile în țesuturi incluzând plămâni, inimă, tract biliar/ficat, amigdale, ureche medie și mucoasă nazală și în lichidul cefalorahidian, pleural, prostatic și sinovial. Este observată o creștere a valorii medii a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) cu 8-15% după administrarea repetată; în cele mai multe cazuri, starea de echilibru este atinsă în decurs de 48-72 de ore, în funcție de calea de administrare

Penetrarea anumitor țesuturi

Ceftriaxona penetrează meningele. Penetrarea atinge punctul maxim atunci când meningele este inflammat. Valorile medii ale concentrațiilor maxime de ceftriaxonă în lichidul cefalorahidian (LCR) la pacienții cu meningită bacteriană au fost raportate ca fiind de până la 25% din concentrațiile plasmatice, comparativ cu 2% din concentrațiile plasmatice la pacienții la care meningele nu a fost inflammat. Concentrațiile maxime de ceftriaxonă din LCR sunt atinse în aproximativ 4-6 ore după administrarea intravenoasă a injecției. Ceftriaxona traversează bariera placentară și se excretă în lapte la concentrații mici (vezi pct. 4.6).

Legarea de proteinele plasmatice

Ceftriaxona se leagă reversibil de albumină. La concentrații plasmatice de sub 100 mg/l, procentul de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 95%. Legarea este un proces saturabil, iar procentul de legare scade o dată cu creșterea concentrației (până la 85% la o concentrație de 300 mg/l).

Metabolizare

Ceftriaxona nu este metabolizată sistemic, dar este transformată într-un metabolit inactiv cu ajutorul florei intestinale.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al ceftriaxonei totale (legate și nelegate) este de 10-22 ml/minut. Clearance-ul renal este de 5-12 ml/minut. 50-60% din doza de ceftriaxonă este excretată nemodificată prin urină, în primă fază prin filtrare glomerulară, în timp ce 40-50% din doză este excretată nemodificată în bilă. La adulți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ceftriaxonei totale este de aproximativ 8 ore.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu disfuncții renale sau hepatice, farmacocinetica ceftriaxonei este influențată doar în proporție mică, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este ușor crescut (sub dublul valorii sale normale), chiar dacă aceștia au funcția renală afectată sever.

Creșterea relativ modestă a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare în cazul insuficienței renale se explică printr-o creștere compensatorie a clearance-ului non-renal, ceea ce rezultă dintr-o scădere a legării de proteinele plasmatice și o creștere corespunzătoare a clearance-ului non-renal al ceftriaxonei totale.

La pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este crescut datorită unei creșteri compensatorii a clearance-ului renal. Acest fapt este de asemenea datorat unei creșteri a fracțiunii libere de ceftriaxonă din plasmă, ceea ce contribuie la creșterea paradoxală a clearance-ului total al medicamentului, justificată prin creșterea în paralel a volumului de distribuție.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici cu vârsta peste 75 de ani, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de regulă de două sau trei ori mai mare decât cel al adulților tineri.

Copii și adolescenți

La nou-născuți, timpul de înjumătățire plasmatică al ceftriaxonei este prelungit. De la vârsta de 14 zile, concentrațiile de ceftriaxonă liberă pot crește din cauza unor factori precum scăderea filtrării glomerulare și afectarea legării de proteinele plasmatică. În timpul copilăriei, timpul de înjumătățire plasmatică este mai scăzut decât la nou-născuți sau adulți.

Clearance-ul plasmatic și volumul de distribuție al ceftriaxonei totale sunt mai mari la nou-născuți, sugari și copii decât la adulți.

Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica ceftriaxonei este non-lineară, iar toți parametrii farmacocinetici standard, cu excepția timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, sunt depedenți de doză, crescând mai puțin decât proporțional cu doza. Non-linearitatea este determinată de saturarea procesului de legare de proteinele plasmatică și de aceea, aceasta este observată pentru ceftriaxona totală din plasmă și nu pentru ceftriaxona liberă (nelegată).

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Ca și în cazul altor antibiotice beta-lactamice, parametrul farmacocinetic-farmacodinamic care demonstrează cel mai bine corelarea cu eficacitatea *in vivo* este procentul din intervalul de dozare în care concentrația medicamentului nelegat se menține peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) de ceftriaxonă pentru fiecare specie țintă în parte (adică %T > CMI).

5.3 Date preclinice de siguranță

Există dovezi din studiile efectuate la animale că doze mari de sare de calciu a ceftriaxonei au condus la formarea de calculi și precipitate la nivelul vezicii biliare a câinilor și maimuțelor, acestea dovedindu-se a fi reversibile. Studiile efectuate la animale nu au arătat nicio dovadă de toxicitate asupra reproducerii și de genotoxicitate. Nu au fost desfășurate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Pe baza rapoartelor din literatură, ceftriaxona nu este compatibilă cu amsacrina, vancomicina, fluconazol și aminoglicozide.

Soluțiile care conțin ceftriaxonă nu trebuie amestecate cu sau adăugate la alte medicamente cu excepția celor menționate la punctul 6.6. În special, solvenții care conțin calciu, (de exemplu, soluție Ringer, soluție Hartmann) nu ar trebui să fie folosiți pentru a reconstitui ceftriaxona sau pentru a dilua în continuare un flacon reconstituit pentru administrare intravenoasă, deoarece se poate forma precipitat. Ceftriaxona nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu soluții care conțin calciu, inclusiv soluții pentru nutriția parenterală totală (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 4.8).

Dacă se intenționează tratamentul cu o asociere al unui alt antibiotic cu Ceftriaxone Swyssi, administrarea nu trebuie să aibă loc în aceeași seringă sau în aceeași perfuzie.

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 3 ani

Stabilitatea fizico-chimică la utilizarea produsului reconstituit și ulterior diluării a fost demonstrată timp de 12 ore la 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de depozitare înainte de utilizare și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu vor fi mai lungi decât perioadele menționate mai sus pentru stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ceftriaxonă Swyssi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este ambalat în flacoane din sticlă transparentă incoloră de tip III, de 15 ml, închise cu un dop din cauciuc gri, sigiliat cu capsă din aluminiu, care conține o pulbere sterilă echivalentă cu 1 g ceftriaxonă.

Mărimile ambalajului: 1, 5, 10, 25, 50, 60 și 100 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Concentrație pentru injectare intravenoasă: 100 mg/ml,

Concentrație pentru perfuzie intravenoasă: 50 mg/ml

(Vă rugăm să consultați secțiunea 4.2 pentru informații suplimentare).

Prepararea soluțiilor pentru injectare și perfuzie

Se recomandă utilizarea soluțiilor proaspăt preparate. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

Datorită solubilității ridicate a ceftriaxonei, Ceftriaxonă Swyssi este dizolvat imediat și complet în soluția reconstituită. Soluția reconstituită este o soluție limpede, incoloră până la culoarea galbenă sau galben-maronie.

Ceftriaxonă Swyssi nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt medicament decât soluția de clorhidrat de lidocaină 1% (numai pentru injecție intramusculară).

Pentru administrarea intravenoasă Ceftriaxonă Swyssi 1g se dizolvă în 10 ml apă pentru preparate injectabile (soluție cu concentrația de 100 mg/ml). Flaconul trebuie rulat ușor între palme și inspectat

vizual pentru a se asigura că resuspensia este completă și că nu există reziduu sub formă de particule. Soluția preparată trebuie administrată lent timp de 5 minute, în venă.

Pentru administrare intramusculară Ceftriaxonă Swyssi 1g se dizolvă în 3,5 ml soluție de clorhidrat de lidocaină 1% (concentrație 286 mg/ml). Flaconul trebuie rulat ușor între palme și inspectat vizual pentru a se asigura că resuspensia este completă și că nu există reziduu sub formă de particule. Soluția trebuie administrată prin injecție intramusculară profundă. Dozele mai mari de 1 g trebuie divizate și injectate în mai multe locuri diferite.

Pentru administrarea prin perfuzie intravenoasă, Ceftriaxonă Swyssi 1g se dizolvă în 20 ml de solvent (divizat în două părți). În flacon se adaugă 10 ml apă pentru preparate injectabile. Flaconul trebuie rulat ușor între palme și inspectat vizual pentru a se asigura că dizolvarea este completă și că nu sunt prezente particule. Soluția rezultată trebuie transferată în 10 ml dintr-unul dintre următoarele soluții pentru perfuzie fără calciu: clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, glucoză 10% și apă pentru preparate injectabile. Concentrația soluțiilor este de 50 mg/ml. Perfuzia trebuie administrată timp de cel puțin 30 de minute. A se vedea, de asemenea, informațiile din secțiunea 6.2.

La nou-născuți, dozele intravenoase trebuie administrate timp de 60 de minute pentru a reduce riscul potențial de encefalopatie bilirubinică.

Volumul injectat pentru Ceftriaxonă Swyssi 1g este de 0,71 ml în apă pentru preparate injectabile și soluție de clorhidrat de lidocaină 1%. La adăugarea a 10 ml apă pentru preparate injectabile, concentrația finală a soluției reconstituite este de 93,37 mg/ml. La adăugarea a 3,5 ml soluție de clorhidrat de lidocaină 1%, concentrația finală a soluției reconstituite este de 237,53 mg/ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Germania
tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15612/2024/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2024