

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține ceftriaxonă 1 g sub formă de ceftriaxonă sodică.
Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține ceftriaxonă 2 g sub formă de ceftriaxonă sodică.

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține aproximativ 82,8 mg (3,6 mmol) sodiu.
Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține aproximativ 165,6 mg (7,2 mmol) sodiu.

Pentru lista completă a excipienților, a se vedea punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
pH-ul și osmolalitatea:

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Solvent	pH	Osmolalitate (mOsmol/Kg)
3,5 ml lidocaină 1%	6,79	1027
10 ml API*	6,83	385
10 ml API* + 10 ml API*	6,77	213

*Apă pentru preparate injectabile

Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Solvent	pH	Osmolalitate (mOsmol/Kg)
3,5 ml lidocaină 1%	6,79	1027
10 ml API*	6,83	385
10 ml API* + 10 ml API*	6,77	213

*Apă pentru preparate injectabile

Pulbere aproape albă sau gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Se poate utiliza Ceftriaxonă AptaPharma:

- Pentru tratamentul exacerbărilor acute ale bolii pulmonare obstructive cronice la adulți
- Pentru tratamentul boreliozei Lyme diseminate (precoce (stadiul II) și târziu (stadiul III)) la adulți și copii, inclusiv nou-născuți de la vârsta de 15 zile.
- Pentru profilaxia preoperatorie a infecțiilor la locul intervenției chirurgicale
- În tratamentul pacienților neutropenici cu febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană
- În tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus sau se suspectează că este asociată cu aceasta.

Ceftriaxonă AptaPharma trebuie administrat împreună cu alte medicamente antibacteriene ori de câte ori gama posibilă de bacterii cauzale nu se încadrează în spectrul său (a se vedea punctul 4.4).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza depinde de severitatea, susceptibilitatea, locul și tipul infecției și de vârsta și funcția hepato-renală a pacientului.

Dozele recomandate în tabelele de mai jos sunt dozele recomandate în general în aceste indicații. În cazuri deosebit de severe, trebuie luate în considerare dozele la capătul mai mare al intervalului recomandat.

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

Doza de ceftriaxonă*	Frecvența tratamentului**	Indicații
1-2 g	O dată pe zi	Pneumonie dobândită în comunitate
		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 ale pielii și țesuturilor moi
		Infecții ale oaselor și articulațiilor
2-4 g	O dată pe zi	Tratamentul pacienților neutropenici cu febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană
		Endocardită bacteriană
		Meningită bacteriană

* În bacteriemia documentată, trebuie luat în considerare capătul mai mare al intervalului de doze recomandat.

** Administrarea de două ori pe zi (la 12 ore) poate fi luată în considerare în cazul administrării dozelor mai mari de 2 g pe zi.

Indicații pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani (≥ 50 kg) care necesită programe de dozare specifice:

Otită medie acută

Se poate administra o singură doză intramusculară de Ceftriaxonă AptaPharma 1-2 g. Datele limitate sugerează că, în cazurile în care pacientul este grav bolnav sau terapia anterioară a eșuat, Ceftriaxonă AptaPharma poate fi eficientă atunci când este administrat ca o doză intramusculară de 1-2 g zilnic timp de 3 zile.

Profilaxia preoperatorie a infecțiilor la locul intervenției chirurgicale

2 g sub formă de doză preoperatorie unică.

Gonoree

500 mg ca doză intramusculară unică.

Sifilis

Dozele recomandate în general sunt 500 mg-1 g o dată pe zi, crescut la 2 g o dată pe zi pentru neurosifilis, timp de 10-14 zile. Recomandările privind doza în sifilis, inclusiv neurosifilisul, se bazează pe date limitate. Ar trebui luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Borelioza Lyme diseminată (timpurie [Etapa II] și târzie [Etapa III])

2 g o dată pe zi timp de 14-21 zile. Duratele de tratament recomandate variază și trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Copii și adolescenți

Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 15 zile și 12 ani (< 50 kg)

Pentru copiii cu greutate corporală de 50 kg sau mai mult, trebuie administrată doza obișnuită pentru adulți.

Doza de ceftriaxonă*	Frecvența tratamentului**	Indicații
50-80 mg/kg	O dată pe zi	Infecții intraabdominale
		Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită)
		Pneumonie dobândită în comunitate
		Pneumonie dobândită în spital
50-100 mg/kg (maximum 4 g)	O dată pe zi	Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi
		Infecții ale oaselor și articulațiilor
		Tratamentul pacienților neutropenici cu febră suspectată a fi cauzată 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 bacteriemia documentată, trebuie luat în considerare capătul mai mare al intervalului de doze recomandat.

** Administrarea de două ori pe zi (la 12 ore) poate fi luată în considerare în cazul administrării dozelor mai mari de 2 g pe zi.

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

Otită medie acută

Pentru tratamentul inițial al otitei medii acute, se poate administra o singură doză intramusculară de Ceftriaxonă AptaPharma 50 mg/kg. Datele limitate sugerează că, în cazurile în care copilul este grav bolnav sau terapia inițială a eșuat, Ceftriaxonă AptaPharma poate fi eficace atunci când este administrat ca o doză intramusculară de 50 mg/kg zilnic timp de 3 zile.

Profilaxia preoperatorie a infecțiilor la locul intervenției chirurgicale
50-80 mg/kg ca doză preoperatorie unică.

Sifilis

Dozele recomandate în general sunt 75-100 mg/kg (maximum 4 g) o dată pe zi timp de 10-14 zile. Recomandările de doză în sifilis, inclusiv neurosifilisul, se bazează pe date foarte limitate. Ar trebui luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Borelioza Lyme diseminată (timpurie [Etapa II] și târzie [Etapa III])

50–80 mg/kg o dată pe zi timp de 14-21 zile. Duratele de tratament recomandate variază și trebuie luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Nou-născuți 0-14 zile

Ceftriaxonă AptaPharma este contraindicat la nou-născuții prematuri până la vârsta post-menstruală de 41 săptămâni (vârsta gestațională + vârsta cronologică).

Doza de ceftriaxonă*	Frecvența tratamentului	Indicații
20-50 mg/kg	O dată pe zi	Infecții intraabdominale
		Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi
		Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită)
		Pneumonie dobândită în comunitate
		Pneumonie dobândită în spital
		Infecții ale oaselor și articulațiilor
50 mg/kg	O dată pe zi	Tratamentul pacienților neutropenici cu febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană
		Meningită bacteriană
		Endocardită bacteriană

* În bacteriemia documentată, trebuie luat în considerare capătul mai mare al intervalului de doze recomandat.

Nu trebuie depășită doza zilnică maximă de 50 mg/kg.

Indicații pentru nou-născuți 0-14 zile care necesită programe de dozare specifice:

Otită medie acută

Pentru tratamentul inițial al otitei medii acute, se poate administra o singură doză intramusculară de Ceftriaxonă AptaPharma 50 mg/kg.

Profilaxia preoperatorie a infecțiilor la locul intervenției chirurgicale
20-50 mg/kg ca doză preoperatorie unică.

Sifilis

Doza recomandată în general este de 50 mg/kg, o dată pe zi, timp de 10-14 zile. Recomandările de doză în sifilis, inclusiv neurosifilisul, se bazează pe date foarte limitate. Ar trebui luate în considerare ghidurile naționale sau locale.

Durata tratamentului

Durata tratamentului variază în funcție de evoluția bolii. Ca și în cazul terapiei cu antibiotice în general, administrarea ceftriaxonei trebuie continuată timp de 48 - 72 de ore după ce pacientul a devenit afebril sau s-a obținut dovada eradicării bacteriene.

Persoanele în vârstă

Dozele recomandate pentru adulți nu necesită modificări la persoanele în vârstă, cu condiția ca funcția renală și hepatică să fie satisfăcătoare.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozei în insuficiența funcției hepatice ușoare sau moderate, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată.

Nu există date de studiu la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, nu este necesar să se reducă doza de ceftriaxonă, cu condiția ca funcția hepatică să nu fie afectată. Numai în cazurile de insuficiență renală pre-terminală (clearance creatinină <10 ml/minut), doza de ceftriaxonă nu trebuie să depășească 2 g zilnic.

La pacienții supuși dializei nu este necesară administrarea suplimentară în urma dializei. Ceftriaxona nu este îndepărtată prin dializă peritoneală sau hemodializă. Se recomandă monitorizarea clinică atentă pentru siguranță și eficacitate.

Pacienții cu insuficiență hepatică și renală severă

La pacienții cu disfuncție renală și hepatică severă, se recomandă monitorizarea clinică atentă pentru siguranță și eficacitate.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Ceftriaxonă AptaPharma poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă timp de cel puțin 30 de minute (calea preferată), prin injecție intravenoasă lentă timp de 5 minute. Injecția intermitentă intravenoasă trebuie administrată timp de 5 minute, de preferință în vene mai mari. Dozele intravenoase de 50 mg/kg sau mai mult, la sugari și copii cu vârsta de până la 12 ani, trebuie administrate prin perfuzie. La nou-născuți, dozele intravenoase trebuie administrate timp de 60 de minute pentru a reduce riscul potențial de encefalopatie bilirubinică (vezi pct. 4.3 și 4.4). Administrarea intramusculară trebuie luată în considerare atunci când calea intravenoasă nu este posibilă sau mai puțin adecvată pentru pacient. Pentru doze mai mari de 2 g trebuie să fie utilizată administrarea intravenoasă.

Ceftriaxona este contraindicată la nou-născuți (≤ 28 de zile) dacă aceștia necesită (sau se preconizează că vor necesita) tratament cu soluții intravenoase care conțin calciu, inclusiv perfuzii continue care conțin calciu, cum ar fi nutriția parenterală, din cauza riscului de precipitare a ceftriaxonei-calcium (vezi pct. 4.3).

Solvenții care conțin calciu (de exemplu, soluția Ringer sau soluția Hartmann) nu trebuie utilizați pentru a reconstitui flacoanele de ceftriaxonă sau pentru a dilua în continuare un flacon reconstituit pentru administrare intravenoasă, deoarece se poate forma un precipitat. Precipitarea ceftriaxonei-

calciu 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 (a se vedea punctele 4.3, 4.4 și 6.2).

Pentru profilaxia preoperatorie a infecțiilor la locul intervenției chirurgicale, ceftriaxona trebuie administrată cu 30-90 de minute înainte de intervenția chirurgicală.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, a se vedea pct. 6.6.

Administrare intramusculară

Ceftriaxonă AptaPharma poate fi administrat prin injecție intramusculară profundă. Injecțiile intramusculare trebuie injectate bine în cea mai mare parte a unui mușchi relativ mare și nu trebuie injectat mai mult de 1 g într-un singur loc.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ceftriaxonă, la orice altă cefalosporină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică) la orice alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic (peniciline, monobactame și carbapeneme).

Ceftriaxona este contraindicată la:

- Nou-născuți prematuri până la vârsta post-menstruală de 41 săptămâni (vârsta gestațională + vârstă cronologică)*
- Nou-născuți la termen (până la vârsta de 28 de zile):
 - cu hiperbilirubinemie, icter, sau care sunt hipoalbuminemic și acidotici, deoarece acestea sunt afecțiuni în care legarea bilirubinei este probabil să fie afectată*
 - dacă necesită (sau se preconizează că necesită) tratament intravenos cu calciu sau perfuzii care conțin calciu din cauza riscului de precipitare a unei sări ceftriaxonă-calciu (vezi pct. 4.4, 4.8 și 6.2).

* *Studiile in vitro* au arătat că ceftriaxona poate deplasa bilirubina din locurile sale serice de legare a albuminei, ceea ce duce la un posibil risc de encefalopatie bilirubică la acești pacienți.

Contraindicațiile la lidocaină trebuie excluse înainte de injectarea intramusculară de ceftriaxonă atunci când se utilizează soluție de lidocaină ca solvent (a se vedea pct. 4.4). A se vedea informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului lidocainei, în special contraindicațiile.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Ca în cazul tuturor agenților antibacterieni beta-lactamici, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (vezi pct. 4.8). De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua, în sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate determina apariția infarctului miocardic (vezi pct. 4.8). În cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate, tratamentul cu ceftriaxonă trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate. Înainte de începerea tratamentului, trebuie stabilit dacă pacientul are antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la ceftriaxonă, la alte cefalosporine sau la orice alt tip de agent beta-lactamic. Se recomandă prudență dacă ceftriaxona este administrată pacienților cu antecedente de hipersensibilitate non-severă la alte medicamente beta-lactamice.

Reacții adverse cutanate severe (sindromul Stevens Johnson sau sindromul Lyell/necroliza epidermică toxică și reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)) care pot pune viața în pericol sau sunt letale au fost raportate în asocierea tratamentului cu ceftriaxonă; cu toate acestea, frecvența acestor evenimente nu este cunoscută (a se vedea punctul 4.8).

Interacțiunea cu produsele care conțin calciu

Au fost descrise cazuri de reacții letale cu precipitare de calciu-ceftriaxonă în plămâni și rinichi la nou-născuții prematuri și la termen cu vârsta mai mică de 1 lună. Cel puțin unul dintre ei a primit ceftriaxonă și calciu la momente diferite și prin diferite linii intravenoase. În datele științifice disponibile, nu există rapoarte de precipitații intravasculare confirmate 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 au un risc crescut de precipitare a ceftriaxonei-calcium în comparație cu alte grupe de vârstă.

La pacienții de orice vârstă, ceftriaxona nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu soluții intravenoase care conțin calciu, chiar și prin diferite linii de perfuzie sau în diferite locuri de perfuzie. Cu toate acestea, la pacienții cu vârsta mai mare de 28 de zile, ceftriaxona și soluțiile care conțin calciu pot fi administrate secvențial unul după altul dacă se utilizează linii de perfuzie în locuri diferite sau dacă liniile de perfuzie sunt înlocuite sau spălate bine între perfuzii cu soluție fiziologică de sare pentru a evita precipitățile. La pacienții care necesită perfuzie continuă cu soluții de nutriție parenterală totală (NPT) care conțin calciu, personalul medical poate dori să ia în considerare utilizarea unor tratamente antibacteriene alternative care nu prezintă un risc similar de precipitare. Dacă utilizarea ceftriaxonei este considerată necesară la pacienții care necesită nutriție continuă, soluțiile NPT și ceftriaxona pot fi administrate simultan, dar prin diferite linii de perfuzie în diferite locuri. Alternativ, perfuzia cu soluție NPT poate fi oprită pe perioada perfuziei cu ceftriaxonă, iar liniile de perfuzie spălate între soluții (vezi pct. 4.3, 4.8, 5.2 și 6.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceftriaxonei la nou-născuți, sugari și copii au fost stabilite pentru dozele descrise la Doze și mod de administrare (vezi pct. 4.2). Studiile au arătat că ceftriaxona, la fel ca alte cefalosporine, poate deplasa bilirubina din albumina serică.

Ceftriaxona este contraindicată la nou-născuții prematuri și la termen cu risc de a dezvolta encefalopatie bilirubică (vezi pct. 4.3).

Anemie hemolitică mediată imun

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

Dacă un pacient dezvoltă anemie în timpul tratamentului cu ceftriaxonă, trebuie luat în considerare diagnosticul anemiei asociate cefalosporinei și administrarea ceftriaxonei întreruptă până la determinarea etiologiei.

Tratament pe termen lung

În timpul tratamentului prelungit, hemoleucograma completă trebuie efectuată la intervale regulate.

Colită/Supracreștere a microorganismelor nesensibile

Colita asociată agenților antibacterieni și colita pseudo-membranoasă au fost raportate cu aproape toți agenții antibacterieni, inclusiv ceftriaxona, și pot varia în severitate de la ușoară până la punerea vieții în pericol. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea ceftriaxonei (vezi pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Pot apărea suprainfecții cu microorganisme nesensibile ca și în cazul altor medicamente antibacteriene.;

Insuficiență renală și hepatică severe

În cazul insuficienței renale și hepatice severe, se recomandă monitorizarea clinică atentă a siguranței și eficacității (vezi pct. 4.2).

Interferența cu testarea serologică

Poate apărea interferența cu testele Coombs, deoarece ceftriaxona poate duce la rezultate fals pozitive ale testelor. Ceftriaxona poate duce, de asemenea, la rezultate fals pozitive ale testelor pentru galactozemie (vezi pct. 4.8).

Metodele non-enzimatice pentru determinarea glucozei în urină pot da rezultate fals pozitive. Determinarea glucozei în urină în timpul tratamentului cu ceftriaxonă trebuie efectuată enzimatic (vezi pct. 4.8).

Prezența ceftriaxonei poate reduce 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 alternative de testare.

Spectru antibacterian

Ceftriaxona are un spectru limitat de activitate antibacteriană și poate să nu fie adecvată pentru utilizarea ca agent unic pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care agentul patogen a fost deja confirmat (vezi pct. 4.2). În infecțiile polimicrobiene, unde agenții patogeni suspecți includ organisme rezistente la ceftriaxonă, trebuie luată în considerare administrarea unui antibiotic suplimentar.

Utilizarea lidocainei

În cazul în care se utilizează o soluție de lidocaină ca solvent, soluțiile de ceftriaxonă trebuie utilizate numai pentru injectare intramusculară.

Înainte de utilizare, trebuie luate în considerare contraindicațiile la lidocaină, avertismentele și alte informații relevante, astfel sunt detaliate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină (a se vedea punctul 4.3). Soluția de lidocaină nu trebuie administrată niciodată intravenos.

Litiază biliară

Când se observă umbre pe sonograme, trebuie luată în considerare posibilitatea precipitării ceftriaxonei-calcium. Umbre, care au fost confundate cu calculi biliari, au fost detectate pe sonograme ale vezicii biliare și au fost observate mai frecvent la doze de ceftriaxonă de 1 g pe zi și mai sus. Trebuie luată în considerare prudență în special la copii și adolescenți. Astfel de precipitate dispar după întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă. Rareori precipitate de ceftriaxonă-calcium au fost asociate cu simptome. În cazurile simptomatice, se recomandă administrarea conservatoare non-chirurgicale și întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă trebuie luată în considerare de către medic pe baza evaluării specifice a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.8).

Stază biliară

Au fost raportate cazuri de pancreatită, posibil de etiologie a obstrucției biliare, la pacienții tratați cu ceftriaxonă (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților prezentați cu factori de risc pentru stază biliară și nămol biliar, de exemplu înainte de terapia majoră, boală severă și nutriție parenterală totală. Nu poate fi exclus un declanșator sau un co-factor al precipitărilor biliare legate de ceftriaxonă.

Litiază renală

Au fost raportate cazuri de litiază renală, care este reversibilă după întreruperea tratamentului cu ceftriaxonă (vezi pct. 4.8). În cazurile simptomatice, trebuie efectuată sonografia. Utilizarea la pacienții cu antecedente de litiază renală sau cu hipercalcemie trebuie luată în considerare de către medic pe baza evaluării specifice a raportului beneficiu/risc.

Reacția 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 condiție de auto-limitare sau poate fi

gestionată prin tratament simptomatic. Tratamentul cu antibiotice nu trebuie întrerupt dacă apare o astfel de reacție.

Encefalopatie

În asociere cu utilizarea ceftriaxonei au fost raportate cazuri de encefalopatie (vezi pct. 4.8), în special la pacienți vârstnici cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2) sau cu tulburări ale sistemului nervos central. În cazul în care se suspectează apariția encefalopatiei asociate cu utilizarea ceftriaxonei (de exemplu, scădere a nivelului de conștiință, modificare a stării mintale, mioclonie, convulsii), trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentului.

Sodiu

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Acest medicament conține 82,8 mg sodiu per doză de 1,0 g, echivalentul a 4,15% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Acest medicament conține 165,6 mg sodiu per doză de 2,0 g, echivalentul a 8,3% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Solvenții care conțin calciu, cum ar fi soluția Ringer sau soluția Hartmann, nu trebuie utilizați pentru a reconstitui flacoanele cu Ceftriaxonă AptaPharma sau pentru a dilua în continuare un flacon reconstituit pentru administrare intravenoasă, deoarece se poate forma un precipitat. Precipitarea ceftriaxonei-calcium 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 intravenoase care conțin calciu, inclusiv perfuzii continue care conțin calciu, cum ar fi nutriția parenterală prin intermediul unui sit Y.

Cu toate acestea, la alți pacienți decât nou-născuții, ceftriaxona și soluțiile care conțin calciu pot fi administrate secvențial unul de altul dacă liniile de perfuzie sunt bine spălate între perfuzii cu un lichid compatibil. *Studiile in vitro* care au utilizat plasmă adultă și neonatală din sângele din cordonul ombilical au demonstrat că nou-născuții prezintă un risc crescut de precipitare a ceftriaxonei-calcium. (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 și 6.2).

Utilizarea concomitentă cu anticoagulante orale poate crește efectul anti-vitamina K și riscul de sângerare. Se recomandă ca raportul internațional normalizat (INR) să fie monitorizat frecvent, iar posologia medicamentului anti-vitamină K să fie ajustată în consecință, atât în timpul, cât și după tratamentul cu ceftriaxonă (vezi pct. 4.8).

Există dovezi contradictorii cu privire la o potențială creștere a toxicității renale a aminoglicozidelor atunci când sunt utilizate cu ceftriaxonă. Monitorizarea recomandată a nivelurilor de aminoglicozidă (și a funcției renale) în practica clinică trebuie respectate îndeaproape în astfel de cazuri.

Într-un studiu *in vitro* au fost observate efecte antagoniste cu combinația de cloramfenicol și ceftriaxonă. Relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

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

La pacienții tratați cu ceftriaxonă, testul Coombs poate duce la rezultate fals pozitive ale testului. Ceftriaxona, ca și alte antibiotice, poate duce la teste fals pozitive pentru galactozemie.

De asemenea, metodele non-enzimatice pentru determinarea glucozei în urină pot da rezultate fals pozitive. Din acest motiv, determinarea nivelului de glucoză în urină în timpul tratamentului cu ceftriaxonă trebuie efectuată enzimatic.

Nu s-a observat nicio afectare a funcției renale după administrarea concomitentă a unor doze mari de ceftriaxonă și diuretice puternice (de exemplu, furosemid).

Administrarea simultană a probenecidului nu reduce eliminarea ceftriaxonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ceftriaxona traversează bariera placentară. Există date limitate din utilizarea ceftriaxonei la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește dezvoltarea embrionară/fetală, perinatală și postnatală (a se vedea punctul 5.3). Ceftriaxona trebuie administrată în timpul sarcinii și în special în primul trimestru de sarcină, numai dacă beneficiul depășește riscul.

Alăptarea

Ceftriaxona este excretată în laptele uman în concentrații mici, dar la doze terapeutice de ceftriaxonă nu se anticipează efecte asupra sugarilor alăptați. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un risc de diaree și infecție fungică a membranelor mucoase. Ar trebui să se țină seama de posibilitatea sensibilizării. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/se abține de la tratamentul cu ceftriaxonă, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile de reproducere nu au arătat nicio dovadă de efecte adverse asupra fertilității masculine sau feminine.

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 influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau în exploatarea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la ceftriaxonă sunt eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, diaree, erupții cutanate tranzitorii și enzime hepatice crescute.

Datele pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse la ceftriaxonă au fost obținute din studiile clinice.

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasa de organe și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Infecții și infestări		Infecție fungică genitală	Colită pseudomembranoasă ^b	Superinfecție ^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 Reacția Jarisch-Herxheimer ^b
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeală	Encefalopatie	Convulsii
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij
Tulburări cardiace				sindrom Kounis
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 în vezica biliară (reversibilă) ^b Icter nuclear Hepatită ^c Hepatită colestatică ^{b,c}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Prurit	Urticarie	Sindromul Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Eritem polimorf Pustuloză generalizată acută exantematoasă Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ^b
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie Glicozurie	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-positiv ^b Test de galactozemie fals-positiv ^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 reversibilă după oprirea 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 cu vârsta de peste 3 ani care au fost tratați fie 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:

Agencia 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

Mecanism 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 se poate datora unuia sau mai multora dintre următoarele mecanisme:

- hidroliză prin beta-lactamaze, inclusiv beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE), carbapenemaze și enzime de tipul amp C care pot fi induse sau inhibitate în mod constant la anumite specii bacteriene gram-negative aerobe.
- 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 Antimicrobiene (EUCAST) sunt următoarele:

Patogen	Test de diluție (MIC, mg/L)	
	Sensibile	Rezistente
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (grupele A, B, C și G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Streptococci din grupul Viridans	≤ 0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	>0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	>0,12
Nu este corelat cu nicio specie	< 1 ^d	>2

a. Sensibilitate dedusă din sensibilitatea la cefoxitină.
b. Sensibilitate dedusă din sensibilitatea la penicilină.
c. Izolatele cu CMI pentru ceftriaxonă peste valoarea critică de sensibilitate

sunt rare și, dacă sunt observate, acestea trebuie retestate. Dacă sunt confirmate, ele trebuie să fie trimise la un laborator de referință.

d. Valorile critice se aplică în cazul unei doze zilnice de 1 g x 1 și a unei doze mai mari, de cel puțin 2 g x 1, administrate intravenos.

Eficacitatea clinică împotriva agenților patogeni 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>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metilino-sensibil) ^e

Staphylococci coagulazo-negativi (metilino-sensibili)[£]

Streptococcus pyogenes (Grup A)

Streptococcus agalactiae (Grup B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococci din grupul Viridans

Microorganismele aerobe Gram-negativ

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus spp.

Treponema pallidum

Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă

Microorganismele aerobe Gram-pozitive

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Microorganismele aerobe Gram-negativ

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Microorganismele anaerobe

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Microorganismele cu rezistență naturală

Microorganismele aerobe Gram-pozitive

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Microorganismele aerobe Gram-negativ

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotropomonas maltophilia

Microorganismele anaerobe

Clostridium difficile

Altele:

Chlamydia spp.

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp. Legionella spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

£ Toate speciile de stafilococi metilicilino-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 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.

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

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 (Cmax) 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 în anumite 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 plasmaticice 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 plasmaticice. 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 plasmaticice și de aceea, aceasta este observată pentru ceftriaxona totală din plasmă și nu pentru ceftriaxona liberă (nelegată).

Relație 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 precilinice 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 literatura de specialitate, ceftriaxona nu este compatibilă cu ampicilina, vancomicina, fluconazolul și aminoglicozidele și labetalolul.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu 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).

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de reconstituire: 3 ani

După reconstituire:

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de reconstituire:

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Păstrați flaconul în cutia exterioră pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire:

Pentru condițiile de depozitare după reconstituirea și diluarea medicamentului, a se vedea punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Flacoane din sticlă de tip III, incolore, de 10 ml, cu dop de cauciuc bromobutilic siliconat și sigilate cu capsă din aluminiu flip-off cu disc de culoare roșie, în cutie de carton.

Ambalaje cu 10 flacoane în cutie.

Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Flacoane din sticlă de tip III, incolore, de 10 ml, cu dop de cauciuc bromobutilic siliconat și sigilate cu capsă din aluminiu flip-off cu disc de culoare violet, în cutie de carton.

Ambalaje cu 5 sau 10 flacoane în cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Concentrații pentru injectarea intravenoasă: 100 mg/ml

Concentrații pentru perfuzia intravenoasă: 50 mg/ml

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

Pentru o singură utilizare.

Prepararea soluției injectabile și perfuzabile

Se recomandă utilizarea soluțiilor proaspăt preparate. Pentru condițiile de depozitare a medicamentului reconstituit, a se vedea punctul 6.3.

Ceftriaxonă AptaPharma nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu orice alt medicament decât 1% (10 mg/ml) soluție de clorhidrat de lidocaină (numai pentru injectare intramusculară).

Linia de perfuzie trebuie spălată după fiecare administrare.

Ceftriaxonă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pentru **injectarea i.v.** 1 g Ceftriaxonă AptaPharma se dizolvă în 10 ml de apă pentru preparate injectabile. Injecția trebuie administrată timp de 5 minute, direct în venă sau prin tubul unei perfuzii intravenoase.

Pentru **injectarea i.m.** 1 g Ceftriaxonă AptaPharma se dizolvă în 3,5 ml soluție de clorhidrat de lidocaină 1% (10 mg/ml). Soluția trebuie administrată prin injecție intramusculară profundă. Dozele mai mari de 1 g trebuie împărțite și injectate în mai mult de un loc.

Pentru **perfuzia intravenoasă scurtă** 1 g Ceftriaxonă AptaPharma se dizolvă în 20 ml de apă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 0,9 % (9 mg/ml), clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg/ml) + soluție de glucoză 2,5% (25 mg/ml), 5% (50 mg/ml) sau 10% (100 mg/ml), dextran 6% (60 mg/ml) în glucoză 5% (50 mg/ml) sau hidroxietil-amidon 6-10% (60-100 mg/ml).

Ceftriaxonă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pentru **perfuzia i.v.** 2 g Ceftriaxonă AptaPharma se dizolvă în 40 ml de apă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 0,9 % (9 mg/ml), clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg/ml) + soluție de glucoză 2,5% (25 mg/ml), 5% (50 mg/ml) sau 10% (100 mg/ml), dextran 6% (60 mg/ml) în glucoză 5% (50 mg/ml) sau hidroxietil-amidon 6-10% (60-100 mg/ml).

Perfuzia trebuie administrată timp de cel puțin 30 de minute. Vezi, de asemenea, informațiile de la pct. 6.2. La nou-născuți, dozele intravenoase trebuie administrate timp de 60 de minute pentru a reduce riscul potențial de encefalopatie bilirubică.

Variațiile de culoare, de la incolor la galben, nu afectează potența produsului.

Utilizați numai soluții clare, fără particule vizibile.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Apta Medica Internacional d.o.o
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16510/2026/01
16511/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026