

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține ceftriaxonă 1 g sub formă de ceftriaxonă sodică.  
Excipient: conține 83 mg (3,6 mmol) sodiu.

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține ceftriaxonă 2 g sub formă de ceftriaxonă sodică.  
Excipient: conține 166 mg (7,2 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

1 g/2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă, de culoare albă până la gălbuie.  
Soluția reconstituită: soluție de culoare galben palid până la galben cihlimbar.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ceftriaxonă MIP 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 MIP 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 MIP 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 hepatorenale 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 ( $\geq 50$ kg)

Doza de ceftriaxonă*	Frecvența administrării tratamentului**	Indicații
1-2 g	o dată pe zi	Pneumonie comunitară dobândită Exacerbari 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 ( $\geq 50$  kg) pentru care sunt necesare scheme de tratament specifice:

#### Otită medie acută

Se administrează intramuscular o doză unică de 1-2 g Ceftriaxonă MIP. Date limitate sugerează faptul că în cazurile în care pacientul este grav bolnav sau tratamentul anterior a eșuat, Ceftriaxonă MIP poate fi eficace 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.

<b>Doza de ceftriaxonă*</b>	<b>Frecvența administrării tratamentului**</b>	<b>Indicații</b>
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 Ceftriaxonă MIP. Date limitate sugerează faptul că în cazurile în care copilul este grav bolnav sau tratamentul inițial a eșuat, Ceftriaxonă MIP poate fi eficace 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 MIP este contraindicat la nou-născuții prematuri, până la vârsta postmenstruală de 41 de săptămâni (vârsta gestațională + vârsta cronologică).

<b>Doza de ceftriaxonă*</b>	<b>Frecvența administrării tratamentului</b>	<b>Indicații</b>
-----------------------------	--	------------------

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 Ceftriaxonă MIP.

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

Ceftriaxonă MIP poate fi administrat în perfuzie intravenoasă în decurs de cel puțin 30 de minute (cale de administrare preferată), sub formă de injecție intravenoasă lentă în decurs de 5 minute sau sub formă de injecție intramusculară profundă. 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). Injecțiile intramusculare trebuie administrate în masa unui mușchi relativ mare al corpului și nu mai mult de 1 g într-un singur loc de administrare. Administrarea pe calea intramusculară trebuie luată în considerare atunci când administrarea pe calea intravenoasă nu este posibilă sau este mai puțin adecvată pentru pacient. Pentru doze mai mari de 2 g, trebuie utilizată calea de administrare intravenoasă.

Dacă se utilizează lidocaina ca solvent, soluția rezultată nu trebuie niciodată administrată intravenos (vezi pct. 4.3). Trebuie luate în considerare informațiile din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru lidocaină.

Ceftriaxona este contraindicată la nou-născuți ( $\leq 28$  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.

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 severe cutanate (sindrom Stevens Johnson sau sindrom Lyell/necroliză epidermică toxică); cu toate acestea, frecvența acestor evenimente nu este cunoscută (vezi pct. 4.8).

#### Interacțiuni cu medicamente 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 MIP 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 MIP 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 MIP (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Ceftriaxonă MIP 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 MIP poate conduce la obținerea de rezultate fals-pozitive ale testului. De asemenea, administrarea de Ceftriaxonă MIP 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 MIP trebuie efectuată prin metode enzimatic (vezi pct. 4.8).

#### Sodiu

Fiecare gram de Ceftriaxonă MIP conține 3,6 mmoli sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu aport controlat de sodiu.

#### Spectru antibacterian

Ceftriaxonă 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 MIP 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 Ceftriaxonă MIP, 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.

### **4.5 Interacțiunea 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 MIP 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 ceftriaxonă este amestecată cu soluții care conțin calciu în aceeași linie de administrare intravenoasă. Ceftriaxonă 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 anticoagulante 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).

Rar, 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 neenzimatiche 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 sugariilor 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 tranzitorie 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 ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

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

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

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții fungice ale aparatului genital	Colită pseudo-membranoasă <sup>b</sup>	Suprainfecții <sup>b</sup>
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie Leucopenie Trombocitopenie	Granulocitopenie Anemie Coagulopatie		Anemie hemolitică <sup>b</sup> Agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic Reacție anafilactică Reacție anafilactoidă Hipersensibilitate <sup>b</sup>
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli		Convulsii
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Bronhospasm	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree <sup>b</sup> Scaune moi	Greață Vărsături		Pancreatită <sup>b</sup> Stomatită Glosită
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor enzimelor hepatice			Precipitare la nivelul vezicii biliare <sup>b</sup> Kernicter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Prurit	Urticarie	Sindrom Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necroliză epidermică toxică <sup>b</sup> Eritem polimorf Pustuloză generalizată acută exantematoasă
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 <sup>b</sup> Test de galactozemie fals- pozitiv <sup>b</sup> Metode neenzimatic pentru determinarea glucozei cu rezultate fals- pozitive <sup>b</sup>
--------------------------	--	-------------------------	--	--

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Vezi pct. 4.4

### 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,  $\geq 80$  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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://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) sunt următoarele:

Patogeni	Test de diluție (CMI, mg/l)	
	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> sp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> sp. (Grup A, B, C și G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup>	> 2
<i>Streptococci</i> din grupul Viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12
Nu este corelat cu nicio specie	≤ 1 <sup>d</sup>	> 2

a. Sensibilitate dedusă din sensibilitatea cefoxitinei.

b. Sensibilitate dedusă din sensibilitatea penicilinei.

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.

### 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>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-sensibil) <sup>f</sup>
Staphylococci coagulazo-negativi (meticilino-sensibili) <sup>f</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

<p><i>Streptococci</i> din grupul Viridans</p> <p><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</i> sp.  <i>Treponema pallidum</i></p>
<p><b>Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă</b></p>
<p><u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u>  <i>Staphylococcus epidermidis</i>+  <i>Staphylococcus haemolyticus</i>+  <i>Staphylococcus hominis</i>+</p> <p><u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i>%  <i>Klebsiella pneumoniae</i>%  <i>Klebsiella oxytoca</i>%  <i>Morganella morganii</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Microorganisme anaerobe</u>  <i>Bacteroides</i> sp.  <i>Fusobacterium</i> sp.  <i>Peptostreptococcus</i> sp.  <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p><b>Microorganisme cu rezistență naturală</b></p>
<p><u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u>  <i>Enterococcus</i> sp.  <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u>  <i>Acinetobacter baumannii</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Microorganisme anaerobe</u>  <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Altele:  <i>Chlamydia</i> sp.  <i>Chlamydophila</i> sp.  <i>Mycoplasma</i> sp.  <i>Legionella</i> sp.  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

£ 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

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. 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 ( $C_{max}$ ) 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 este incompatibilă cu amsacrina, vancomicina, fluconazolul și aminoglicozidele.

Soluțiile care conțin ceftriaxonă nu trebuie amestecate sau adăugate la soluții care conțin alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. În mod special, soluțiile perfuzabile care conțin calciu (de exemplu soluția Ringer, 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. Ceftriaxona nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu soluțiile care conțin calciu, inclusiv cu soluțiile pentru nutriție parenterală totală (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 4.8).

### **6.3 Perioada de valabilitate**

După ambalarea pentru comercializare - 3 ani.

#### Soluția reconstituită:

Stabilitatea chimică și fizică se păstrează la 2-8°C timp de 24 de ore.

Din punct de vedere microbiologic soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. În caz contrar timpul și condițiile de păstrare înaintea utilizării intră în răspunderea utilizatorului, dar nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ceftriaxonă MIP 1 g

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, cu capacitatea de 50 ml, prevăzut cu capsă de siguranță din Al și sigilat cu rondelă din PP conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, cu capacitatea de 50 ml, fiecare, prevăzute cu capsă de siguranță din Al și sigilate cu rondelă din PP conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Ceftriaxonă MIP 2 g

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, cu capacitatea de 50 ml, prevăzut cu capsă de siguranță din Al și sigilat cu rondelă din PP conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, cu capacitatea de 50 ml, fiecare, prevăzute cu capsă de siguranță din Al și sigilate cu rondelă din PP conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Concentrații pentru soluția injectabilă pentru administrare intravenoasă: 100 mg/ml

Concentrații pentru soluția perfuzabilă pentru administrare intravenoasă: 50 mg/ml

#### Injecție intravenoasă

Ceftriaxonă MIP 1 g

Pentru injecția intravenoasă Ceftriaxonă MIP 1 g trebuie dizolvat în 10 ml apă pentru preparate injectabile. Injecția trebuie efectuată pe o perioadă de 2-4 minute direct în venă (vezi pct. 4.2).

Ceftriaxonă MIP 2 g

Pentru injecția intravenoasă Ceftriaxonă MIP 2 g trebuie dizolvat în 20 ml apă pentru preparate injectabile. Injecția trebuie efectuată pe o perioadă de 2-4 minute direct în venă (vezi pct. 4.2).

#### Perfuzie intravenoasă

Ceftriaxonă MIP trebuie dizolvat prin agitare ușoară a conținutul flaconului de 1 g, respectiv 2 g în 40 ml din una din următoarele soluții, care nu conțin calciu:

- clorură de sodiu 0,9 %;
- clorură de sodiu 0,45 % și glucoză (2,5%);
- glucoză 5 %;
- glucoză 10 %;
- dextran 6 % în glucoză 5 %.

Durata perfuzării trebuie să fie de cel puțin 30 de minute.

#### Administrare intramusculară

Pentru injecția intramusculară Ceftriaxonă MIP 1 g trebuie dizolvat în 3,5 ml soluție de clorhidrat de lidocaină 1%. Soluția trebuie administrată prin injecție intramusculară profundă.

Pentru injecția intramusculară Ceftriaxonă-MIP 2 g trebuie dizolvat în 7 ml soluție de clorhidrat de lidocaină 1%. Soluția trebuie administrată prin injecție profundă în mușchiul gluteal.

Dozele mai mari de 1 g trebuie divizate și injectate în mai multe locuri. Nu trebuie injectate pe aceeași parte a corpului doze mai mari de 1 g ceftriaxonă (vezi pct. 4.2).

Nu este indicată administrarea intramusculară în cazul neuroboreliozei și a infecțiilor severe, precum septicemie și meningită. Nu este indicată administrarea intramusculară la copii cu vârsta sub 2 ani datorită masei musculare reduse.

Pentru alte informații, vă rugăm consultați pct. 4.2.

Indicații pentru reconstituirea soluției:

Pentru evitarea oricărui risc de infecție, reconstituirea/diluarea soluției trebuie efectuată în condiții aseptice. Nu amânați administrarea perfuziei după reconstituirea soluției.

Când se reconstituie soluția pentru injectare intramusculară sau intravenoasă, se dizolvă pulberea rezultând o soluție de culoare galben palid până la galben chihlimbar.

Soluțiile reconstituite trebuie inspectate vizual. Trebuie utilizate numai soluțiile clare fără particule vizibile. Medicamentul reconstituit este destinat unei singure utilizări și soluția rămasă nefolosită trebuie aruncată.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41, 66440 Blieskastel  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ceftriaxonă MIP 1 g  
12267/2019/01-02

Ceftriaxonă MIP 2 g  
12268/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019