

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FORSEF 1g IM 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

FORSEF 1 g, pulbere pentru soluție injectabilă

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține ceftriaxonă 1 g sub formă de ceftriaxonă sodică.

Fiecare gram de ceftriaxonă conține 27,2 mg de sodiu.

O fiolă de solvent conține clorhidrat de lidocaină 1% - 4 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Aspectul pulberii: pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, puțin higroscopică.

Solvent pentru soluție injectabilă: Soluție incoloră și transparentă, fără particule străine.

Soluția după reconstituire: După dizolvarea pulberii în 4 ml hidroclorură de lidocaină 1% se va obține o soluție de culoarea galben până la chihlimbarie (depinde de durata păstrării, concentrație și soluția utilizată pentru reconstituire).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

FORSEF 1g IM 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

FORSEF 1g IM 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 sau care se suspectează a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

FORSEF 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 avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Dozele recomandate din 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 (≥50kg)

Doza de Ceftriaxonă	Frecvența administrării**	Indicații
1-2 g	o dată pe zi	Pneumonie comunitară dobândită; Exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice; Infecții intraabdominale; Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrita).
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 determinate de o infecție bacteriană; Endocardită bacteriană. Meningită bacteriană.

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

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

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

Otită medie acută

Se administrează intramuscular o doză unică de 1-2 g FORSEF. Date limitate sugerează faptul că în cazurile în care pacientul este grav bolnav sau tratamentul anterior a eșuat, Forsef 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 până 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.

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

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

COPII ȘI ADOLESCENȚI

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

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

Doza de Ceftriaxonă	Frecvența administrării**	Indicații
50-80 mg/kg	o dată pe zi	Infecții intraabdominale; Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrita); Pneumonie comunitară dobândită; Pneumonie dobândită în spital.
50-100mg/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 determinate de o infecție bacteriană.
80-100 mg/kg (maximum 4 g)	o dată pe zi	Meningita bacteriană
100 mg/kg (maximum 4 g)	o dată pe zi	Endocardita 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 Forsef. Date limitate sugerează faptul că în cazurile în care copilul este grav bolnav sau tratamentul inițial a eșuat, Forsef 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

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

Doza de Ceftriaxonă	Frecvența administrării tratamentului	Indicații
20-50 mg/kg	o dată pe zi	Infecții intraabdominale; Infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrita); 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	Meningita bacteriană Endocardită bacteriană

*În bacteriemie documentată, ar trebui să fie luate în considerare ce le mai înalte doze recomandate. Doză zilnică maximă de 50 mg / kg, nu trebuie depășită.

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

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 Forsef.

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 și în cazul tratamentului cu alte 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 minuțioasă 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 minuțioasă în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Adminstrare intramusculară

Forsef poate fi administrat prin injecție intramusculară profundă. Injecția intramusculară se efectuează în cea mai mare parte a unui mușchi și nu se injectează mai mult decât 1 g într-o singură parte a mușchiului.

Ca solvent utilizat este lidocaina, și soluția obținută nici într-un caz nu se va administra pe cale intravenoasă (vezi pct 4.3). Informațiile din Rezumatul Caracteristicilor lidocainei trebuie luate în considerare.

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 de 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 nici într-un caz 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 a începe tratamentul cu ceftriaxonă, 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 produse care conțin calciu

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Forsef 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 plasmatică.

Forsef 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 Forsef (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Forsef 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.

Colita / 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 severă

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 Forsef poate duce la obținerea de rezultate fals- pozitive ale testului. De asemenea, administrarea de Forsef poate conduce la obținerea de rezultate fals- pozitive ale testului pentru galactozemie (vezi pct. 4.8).

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

Prezența ceftriaxonei în sânge pot da rezultate false privind valorile glucozei ob/șinute cu ajutorul unor sisteme de monitorizare al acwstui indice. Vă rugăm să consultați instrucțiunile de utilizare pentru fiecare sistem. Ar trebui să fie utilizate metode de testare de alternativă.

Sodiu

1g de Forsef conține 27,2 mg sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu aport controlat de sodiu.

Spectru antibacterian

Ceftriaxona prezintă un spectru limitat al activității antibacteriene și poate să nu fie adecvată pentru utilizare ca antibiotic unic în tratamentul anumitor tipuri de infecții, decât după confirmarea agentului patogen (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 de avut în vedere faptul că există posibilitatea ca acestea să reprezinte precipitate ale sării de calciu de ceftriaxonă. 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 1g de ceftriaxonă sau mai mult. 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 Forsef 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 Forsef, 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Administrarea concomitentă cu 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.

Deasemenea, metodele neenzimatice 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 enzimatic.

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

Fertilitatea

Studiile asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect advers asupra fertilității la femei și 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 precauți atunci când conduc sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

Datele necesare pentru a determina frecvența RA 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 ^a
Infecții și infestări		Infecții fungice ale aparatului genital	Colită pseudo - membranoasă ^b	Suprainfecții ^b
Tulburări hematologice și limfatic	Eozinofilie Leucopenie Trombocitopenie	Granulocitopenie Anemie Coagulopatir		Anemie hemolitică ^b Agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic Reacție anafilactică Reacție anafilactoidă Hipersensibilitate ^b
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli		Convulsii
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Bronchospasm	
Tulburări gastrintestinale	Diaree ^b Scaune moi	Greață Vomă		Pancreatită ^b Stomatită Glosită
Tulburări hepato-biliare	Valori a enzimelor hepatice crescute			Precipitare la nivelul vezicii biliare ^b , Kernicter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Prurit	Urticărie	Sindrom Stevens-Johns ^b Necrolizăepidermică toxică ^b Eritem polimorf Pustuloză generalizată acută exantemoasă
Tulburări renale și ale cailor			Hematurie Glucozurie	Oligurie Precipitare la nivel renal

urinare				(reversibilă)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Flebită Dureri la locul de injectare Pirexie	Edem Frisoane	
Investigații diagnostice		Creștere a creatininei		Test Coomb fals pozitiv ^b Test de galactozemie fals pozitiv ^b Metode neenzimatică pentru determinarea glucozei cu rezultate fals pozitive ^b

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

^bVezi ct.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, ≥ 80 mg/kg și zi) sau cu doze maxime 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 de ceftriaxonă 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 vomă. 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. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pot apărea simptome de greață, vomă 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 III-a, codul ATC: J01DD04.

Mod de acțiune

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

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 reflux 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	Sensibil
Enterobacteriaceae $\leq 1 > 2$	≤ 1	> 2

Staphylococcus sp. a. a.	a.	a.
Streptococcus sp. (Grup A, B, C și G)	Streptococcus sp. (Grup A, B, C și G) b. b.	Streptococcus sp. (Grup A, B, C și G) b. b.
Streptococcus pneumoniae	$\leq 0,5^c$	> 2
Streptococci din grupul Viridans	$\leq 0,5$	$> 0,5$
Haemophilus influenzae	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Moraxella catarrhalis $\leq 1 > 2$	≤ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	$\leq 0,12$	$> 0,12$
Neisseria meningitidis	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Nu este corelat cu nicio specie	$\leq 1^d$	> 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

Microorganismele aerobe Gram-pozitive

Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)£

Staphylococci coagulazo-negativi (meticilino-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
Providencia sp.
Treponema pallidum

Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi 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 sp.
Fusobacterium sp.
Peptostreptococcus sp.
Clostridium perfringens

Bacterii cu rezistență naturală (ereditară)**Microorganismele aerobe Gram-pozitive**

Enterococcus sp.
Listeria monocytogenes

Microorganismele aerobe Gram-negativ

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Microorganismele anaerobe

Clostridium difficile

Altele:

Chlamydia sp.

Chlamydophila sp.

Mycoplasma sp.

Legionella sp.

Ureaplasma urealyticum

£ Toate tulpinile de stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la ceftriaxonă.

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

% BLSE tulpini producătoare sunt întotdeauna rezistente

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrare intramusculară

După administrarea 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 1g 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.

Administrarea intravenoasă

După administrarea intravenoasă în bolus a unor doze de 500 mg și 1g 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, 1g și 2g ceftriaxonă, concentrațiile plasmatice de ceftriaxonă sunt de aproximativ 80, 150 și respectiv, 250 mg/l.

Distribuție

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

Penetrarea anumitor țesuturi

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

Legarea de proteinele plasmatic

Ceftriaxona se leagă reversibil de albumină. La concentrații plasmatic de sub 100 mg/L, procentul de legare de proteinele plasmatic 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 plasmatic 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 plasmatic. 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 pe animale, că doze mari de sare de calciu de ceftriaxonă au dus la formarea de calculi și precipitate la nivelul vezicii biliare a câinilor și maimuțelor, acestea dovedindu-se a fi reversibile. Studiile efectuate pe animale nu au arătat nici o dovadă de toxicitate asupra reproducerii și de genotoxicitate. Nu au fost desfășurate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

O fiolă 4 ml de clorhidrat de lidocaină 1% conține: clorhidrat de lidocaină, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu/acid hidrocloric (ajustare pH-lui), apă pentru injecții.

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

36 luni

Termenul de valabilitate al medicamentului după reconstituire vezi pct. 6.6.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

FORSEF 1g conține: 1 flacon + 1 fiolă.

Flacon din sticlă tip III incoloră cu capacitatea de 15 ml, conținând pulbere pentru soluție injectabilă, închis cu dop și etanșat cu capsă din aluminiu.

O fiolă din sticlă tip I cu capacitate de 4 ml cu solvent. Ambele ambalate în cutie de carton cu prospect pentru pacienți.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se recomandă ca soluția reconstituită să fie utilizată imediat, deoarece medicamentul nu conține conservanți.

Forsef pulberea trebuie dizolvată cu lidocaină în aceeași seringă (pentru administrare intramusculară).

Injecție intramusculară

FORSEF 1g, pulbere pentru soluție injectabilă trebuie dizolvat în 4 ml lidocaină și se administrează adânc în mușchi.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE

Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Kaptanpaşa Mahallesi, Zincirlikuyu Cad. No:184

34440 Beyoğlu-İstanbul-Turcia

NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

23940

9. DATA AUTORIZĂRII

31.10.2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>