

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Ceftriakson Pontus 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ceftriakson Pontus 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ceftriakson Pontus 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje natrijev ceftriaksonat v količini, ustrezni 1 g ceftriaksona.

Ceftriakson Pontus 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje natrijev ceftriaksonat v količini, ustrezni 2 g ceftriaksona.

En gram natrijevega ceftriaksonata vsebuje približno 3,6 mmol (82,8 mg) natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Skoraj bel ali rahlo rumen kristalinični prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftriakson Pontus je indicirano za zdravljenje spodaj navedenih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z donošenimi novorojenci (od rojstva naprej):

- bakterijski meningitis,
- zunajbolnišnična okužba s pljučnico,
- bolnišnična okužba s pljučnico,
- akutno vnetje srednjega ušesa,
- intraabdominalne okužbe,
- zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom),
- okužbe kosti in sklepov,
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- gonoreja
- sifilis
- bakterijski endokarditis

Zdravilo Ceftriakson Pontus se lahko uporablja:

- za zdravljenje akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni pri odraslih,
- za zdravljenje diseminirane oblike lymške borelioze (zgodnje (II. stopnje) in pozne (III. stopnje)) pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenci, starimi od 15 dni
- za predoperativno profilakso okužb mesta kirurškega posega,
- za obravnavo nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe,
- za zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero od zgoraj naštetih okužb, ali se povezuje z njimi sumi.

Zdravilo Ceftriakson Pontus je treba uporabiti skupaj z drugimi protimikrobnimi učinkovinami, kadar je možno, da bakterija povzročiteljica ne sodi v njegov spekter delovanja (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je odvisen od resnosti, dovzetnosti, mesta in vrste okužbe ter od bolnikove starosti in njegovega delovanja jeter in ledvic.

Odmerki, priporočeni v spodnjih preglednicah, so na splošno priporočeni odmerki za te indikacije. V posebno hudih primerih je treba razmisliti o odmerkih v zgornjem delu priporočenega razpona.

Odrasli in otroci, stari več kot 12 let (≥ 50 kg)

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja**	Indikacije
1-2 g	enkrat na dan	zunajbolnišnična okužba s pljučnico
		akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni
		intraabdominalne okužbe
		zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
2 g	enkrat na dan	bolnišnična okužba s pljučnico
		zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		okužbe kosti in sklepov
2-4 g	enkrat na dan	obravnavo nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe
		bakterijski endokarditis

		bakterijski meningitis
--	--	------------------------

* Pri dokumentirani bakteriemiji je treba razmisliti o odmerkih v zgornjem delu priporočenega razpona

** O dajanju zdravila dvakrat na dan (na 12 ur) razmislimo, ko so potrebni odmerki večji od 2 g na dan.

Indikacije za odrasle in otroke, stare več kot 12 let (≥ 50 kg), za katere so potrebne posebne sheme odmerjanja:

Akutno vnetje srednjega ušesa

Uporabi se lahko enkrat 1–2 g intramuskularni odmerek ceftriaksona.

Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih bolnikih ali pri neuspeli predhodni, terapiji ceftriakson lahko učinkovit, kadar se ga daje 3 dni intramuskularno v odmerku 1–2 g na dan.

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega

2 g v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.

Gonoreja

500 mg v obliki enkratnega intramuskularnega odmerka.

Zdravilo v obliki 1 g/2 g praška za raztopino/injiciranje ni primerno za zdravljenje gonoreje.

Preveriti je treba razpoložljivost drugih zdravil, ki vsebujejo manjšo količino ceftriaksona.

Sifilis

Na splošno priporočeni odmerki so 500 mg–1 g enkrat na dan, ki se povečajo na 2 g enkrat na dan za nevrosifilis, za 10-14 dni. Priporočeni odmerki pri sifilisu, vključno z nevrosifilisom temeljijo na omejenih podatkih. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Diseminirana oblika lymške borelioze (zgodnje [II. stopnje] in pozne [III. stopnje])

2 g enkrat na dan za 14-21 dni. Priporočeno trajanje zdravljenja se razlikuje; upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Pediatrična populacija

Novorojenci, dojenčki in otroci, stari od 15 dni do 12 let (< 50 kg)

Pri otrocih s telesno maso 50 kg ali več je treba uporabiti običajni odmerek za odrasle.

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja**	Indikacije
50-80 mg/kg	enkrat na dan	intraabdominalne okužbe

		zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
		zunajbolnišnična okužba s pljučnico
		bolnišnična okužba s pljučnico
50-100 mg/kg (največ 4 g)	enkrat na dan	zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		okužbe kosti in sklepov
		obravnava nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe
80-100 mg/kg (največ 4 g)	enkrat na dan	bakterijski meningitis
100 mg/kg (največ 4 g)	enkrat na dan	bakterijski endokarditis

* Pri dokumentirani bakteriemiji je treba razmisliti o odmerkih v zgornjem delu priporočenega razpona.

** O dajanju zdravila dvakrat na dan (na 12 ur) razmislimo, ko so potrebni odmerki večji od 2 g na dan.

Indikacije za novorojence, dojenčke in otroke, stare od 15 dni do 12 let (< 50 kg) za katere so potrebne posebne sheme odmerjanja:

Akutno vnetje srednjega ušesa

Za začetno zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa se lahko uporabi enkratni intramuskularni odmerek ceftriaksona 50 mg/kg. Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih otrocih, ali pri neuspeli začetni terapiji zdravilo Ceftrikson Pontus lahko učinkovito, kadar se ga daje 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 50 mg/kg na dan.

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega

50-80 mg/kg v obliki enega odmerka pred kirurškim posegom.

Sifilis

Na splošno priporočeni odmerki so 75-100 mg/kg (največ 4 g) enkrat na dan za 10-14 dni. Priporočeni odmerki pri sifilisu, vključno z nevrosifilisom, temeljijo na zelo omejenih podatkih. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Diseminirana oblika lymške borelioze (zgodnja [II. stopnje] in pozna [III. stopnje])

50-80 mg/kg enkrat na dan za 14-21 dni. Priporočeni časi zdravljenja se razlikujejo; upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Novorojenci stari 0-14 dni

Ceftriakson je kontraindiciran pri nedonošenih novorojencih do postmenstrualne starosti 41 tednov (gestacijska starost + kronološka starost).

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja	Indikacije
20-50 mg/kg	enkrat na dan	intraabdominalne okužbe
		zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
		zunajbolnišnična okužba s pljučnico
		bolnišnična okužba s pljučnico
		okužbe kosti in sklepov
		obravnava nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe
50 mg/kg	enkrat na dan	bakterijski meningitis
		bakterijski endokarditis

* Pri dokumentirani bakteriemiji je treba razmisliti o odmerkih v zgornjem delu priporočenega razpona.

Maksimalnega dnevnega odmerka 50 mg/kg ne smemo prekoračiti.

Indikacije za novorojence stare 0-14 dni, za katere so potrebne posebne sheme odmerjanja:

Akutno vnetje srednjega ušesa

Za začetno zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa se lahko uporabi enkratni intramuskularni odmerek ceftriaksona 50 mg/kg.

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega

20-50 mg/kg v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.

Sifilis

Na splošno priporočeni odmerek je 50 mg/kg enkrat na dan za 10-14 dni. Priporočeni odmerki pri sifilisu vključno z nevrosifilisom, temeljijo na zelo omejenih podatkih. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja se razlikuje glede na potek bolezni. Kot velja na splošno za zdravljenje z antibiotikom, je treba z uporabo ceftriaksona nadaljevati še 48-72 ur po tem, ko postane bolnik afebrilen ali ko so doseženi vidni znaki eradikacije bakterije.

Starejši bolniki

Odmerkov, priporočenih za odrasle, pri starejših bolnikih ni treba prilagajati, če je delovanje njihovih ledvic in jeter zadovoljivo.

Bolniki z okvaro jeter

Razpoložljivi podatki ne kažejo na potrebo po prilagoditvi odmerka pri blagi ali zmerni okvari delovanja jeter, če delovanje ledvic ni okvarjeno.

Podatkov iz študij za bolnike s hudo jetrno okvaro ni (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni treba zmanjšati odmerka ceftriaksona, če delovanje jeter ni okvarjeno. Le v primerih preterminalne ledvične odpovedi (očistek kreatinina < 10 ml/min) odmerek ceftriaksona ne sme preseči 2 g na dan.

Pri bolnikih na dializi dodatni odmerki po dializi niso potrebni. Ceftriakson se s pomočjo peritonealne dialize ali hemodialize ne odstrani. Priporoča se natančno klinično spremljanje varnosti in učinkovitosti.

Bolniki s hudo jetrno in ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic in jeter se priporoča skrbno spremljanje varnosti in učinkovitosti.

Način uporabe

Intramuskularna uporaba

2 g ceftriaksona je treba raztopiti v 7,0 ml 1 % raztopine lidokaina za injiciranje. Raztopino je treba dati v obliki globoke intramuskularne injekcije. Intramuskularne injekcije je treba injicirati v glavnino razmeroma velike mišice, ne sme pa se injicirati več kot 1 g na eno mesto.

Odmerke, večje od 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot eno mesto.

Ker se kot vehikel uporablja lidokain, se ne sme nastale raztopine nikoli dajati intravensko (glejte

poglavje 4.3). Upoštevajte informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila lidokain.

Intravenska uporaba

Zdravilo Ceftriakson Pontus se lahko daje v obliki intravenske infuzije, ki traja vsaj 30 minut (priporočen način uporabe) ali pa počasne intravenske injekcije, ki traja 5 minut. Intravensko intermitentno injekcijo je treba dati v času 5 minut po možnosti v večjo veno. Intravenske odmerke 50 mg/kg ali več je treba dojenčkom in otrokom, starim do 12 let, dati z infuzijo. Pri novorojencih treba intravenske odmerke dajati v času 60 minut, da se zmanjša možno tveganje za nastanek bilirubinske encefalopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Intramuskularna uporaba pride v poštev, kadar intravenska pot aplikacije zdravila ni možna ali je ta manj primerna za bolnika. Odmerke, večje od 2 g, je treba dati intravensko.

Ceftriakson je kontraindiciran pri novorojencih (≤ 28 dni), če potrebujejo (ali se pričakuje, da bodo potrebovali) zdravljenje z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno s stalnimi infuzijami, ki vsebujejo kalcij, kot je parenteralna prehrana, zaradi tveganja obarjanja kalcijevega ceftriaksonata (glejte poglavje 4.3).

Raztopin, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina), se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vial za intravensko dajanje, saj lahko nastane oborina. Oborina kalcijev triaksonat se lahko pojavi tudi, če se ceftriakson daje skupaj v isti liniji za intravensko dajanje z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Zato se ceftriaksona in raztopin, ki vsebujejo kalcij, ne sme mešati ali dajati sočasno (glejte poglavja 4.3, 4.4 and 6.2).

Za predoperativno profilakso okužb mesta kirurškega posega se ceftriakson daje 30-90 minut pred kirurškim posegom.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za ceftriakson ali katerikoli drug cefalosporin.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih protimikrobnih učinkovin (penicilini, monobaktami in karbapenemi) v anamnezi.

Ceftriakson je kontraindiciran pri:

nedonošenih novorojencih do postmenstruacijske starosti 41 tednov (gestacijska starost + kronološka starost)*

donošenih novorojencih (starih do 28 dni):

- s hiperbilirubinemijo, zlatenico ali pri tistih, ki so hipoalbuminemični ali acidotični, ker so to stanja, v katerih je verjetno, da pride do motenj vezave bilirubina *

- če potrebujejo (ali se pričakuje, da bodo potrebovali) intravensko zdravljenje s kalcijem ali infuzijami, ki vsebujejo kalcij, zaradi tveganja obarjanja kalcijevega ceftriaksonata (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.2).

* Študije *in vitro* so pokazale, da lahko ceftriakson izpodrine bilirubin iz mest vezave na albumin v serumu, kar pri teh bolnikih povzroči možno tveganje za bilirubinsko encefalopatijo.

Če se kot vehikel uporablja raztopina lidokaina, je treba pred intramuskularnim injiciranjem ceftriaksona izključiti kontraindikacije na lidokain (glejte poglavje 4.4). Glejte informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain, zlasti kontraindikacije.

Raztopin ceftriaksona, ki vsebujejo lidokain, se ne sme nikoli dajati intravensko.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Kot pri vseh betalaktamskih protimikrobnih učinkovinah, so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). V primerih hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s ceftriaksonom takoj prekiniti in uvesti ustrezne urgentne ukrepe. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik anamnezo hudih preobčutljivostnih reakcij na ceftriakson, druge cefalosporine ali druge vrste betalaktamskih učinkovin. Previdnost je potrebna, če se ceftriakson uporablja pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na druge betalaktamske učinkovine, ki ni resna.

Pri zdravljenju s ceftriaksonom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (Stevens-Johnsonov sindrom ali Lyellov sindrom/toksična epidermalna nekroliza in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*)), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni; vendar pa pogostnost teh dogodkov ni znana (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z zdravili, ki vsebujejo kalcij

Pri nedonošenih in donošenih novorojencih, starih manj kot 1 mesec, so opisali primere smrtnih reakcij z oborinami kalcijevega ceftriaksonata v pljučih in ledvicah. V najmanj enem primeru je bolnik prejel ceftriakson in kalcij ob različnem času in skozi različne intravenske linije. Med razpoložljivimi znanstvenimi podatki ni poročil o potrjenih intravaskularnih oborinah pri drugih

bolnikih, razen pri novorojencih zdravljenih s ceftriaksonom in raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ali drugimi zdravili, ki vsebujejo kalcij. Študije *in vitro* so pokazale, da je pri novorojencih večje tveganje za oborine ceftriaksona s kalcijem v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami.

Pri bolnikih vseh starosti se ceftriakson ne sme mešati ali dajati sočasno s katerokoli intravensko raztopino, ki vsebuje kalcij, niti ne skozi različne linije za infundiranje ali mesta infundiranja. Vendar pa se pri bolnikih, starejših od 28 dni, ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, lahko dajejo zaporedoma ena za drugo, če se uporabijo različne linije za infundiranje na različnih mestih infundiranja, ali če se linije za infundiranje med infuzijama zamenjajo ali dobro izplaknejo s fiziološko raztopino, da ne pride do obarjanja. Pri bolnikih, pri katerih je potrebna stalna infuzija z raztopinami s popolno parenteralno prehrano (TPN, *total parenteral nutrition*), ki vsebujejo kalcij, naj zdravstveno osebje razmisli o uporabi alternativnih oblik protimikrobnega zdravljenja, pri katerih podobno tveganje obarjanja ne obstaja. Če se meni, da je uporaba ceftriaksona potrebna pri bolnikih, ki potrebujejo stalno prehranjevanje, se lahko raztopine TPN in ceftriakson dajeta sočasno, vendar skozi različne linije za infundiranje na različnih mestih. Alternativno se lahko infundiranje raztopine TPN ustavi za čas infundiranja ceftriaksona, linije za infundiranje pa se med raztopinama izperejo (glejte poglavja 4.3, 4.8, 5.2 in 6.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ceftriaksona pri novorojencih, dojenčkih in otrocih je bila dokazana za odmerke, opisane v poglavju Odmerjanje in način uporabe (glejte poglavje 4.2). Študije so pokazale, da lahko ceftriakson, kot nekateri drugi cefalosporini, izpodrine bilirubin iz albumina v serumu.

Ceftriakson je kontraindiciran pri prezgodaj rojenih in normalno donošenih novorojencih, pri katerih obstaja tveganje za razvoj bilirubinske encefalopatije (glejte poglavje 4.3).

Imunsko pogojena hemolitična anemija

Imunsko pogojeno hemolitično anemijo so opazili pri bolnikih, ki so prejeli protimikrobne učinkovine iz razreda cefalosporinov, vključno s ceftriaksonom (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem s ceftriaksonom so tako pri odraslih kot pri otrocih opisali resne primere hemolitične anemije, vključno s smrtnimi. Če se pri bolniku med zdravljenjem s ceftriaksonom razvije anemija, je treba razmisliti o diagnozi anemije, povezane s cefalosporinom, in prenehati z uporabo ceftriaksona, dokler se ne ugotovi vzroka.

Dolgotrajno zdravljenje

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba v rednih intervalih opravljati krvne preiskave s celotno krvno sliko.

Pri skoraj vseh protimikrobnih učinkovinah, vključno s ceftriaksonom, so poročali o kolitisu, povezanem s protimikrobnimi učinkovinami, in o psevdo-membranskem kolitisu, ki sta lahko blaga do življenjsko nevarna. Zato je pri bolnikih, ki imajo drisko med dajanjem ceftriaksona ali po njem, pomembno pomisliti na to diagnozo (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom in uvedbi ustreznega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

Pojavijo se lahko superinfekcije z neobčutljivimi mikroorganizmi, tako kot pri drugih protimikrobnih učinkovinah.

Huda ledvična in jetrna insuficienca

Pri hudi ledvični in jetrni insuficienci se priporoča skrbno klinično spremljanje varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Motnje pri seroloških preiskavah

Pojavijo se lahko motnje pri Coombsovem testu, saj lahko ceftriakson povzroči lažno pozitivne rezultate testa. Ceftriakson lahko povzroči tudi lažno pozitivne rezultate testa za galaktozemijo (glejte poglavje 4.8).

Rezultati neencimskih metod za določanje glukoze v urinu so lahko lažno pozitivni. Določanje glukoze v urinu med zdravljenjem s ceftriaksonom mora biti encimsko (glejte poglavje 4.8).

Pri nekaterih sistemih za merjenje glukoze v krvi lahko prisotnost ceftriaksona povzroči lažno znižane ocenjene vrednosti glukoze v krvi. Upoštevajte navodila za uporabo za vsak sistem. Če je potrebno, uporabite alternativne metode merjenja glukoze.

Natrij

To zdravilo vsebuje 82,8 mg natrija na gram, kar je enako 4.14% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Protimikrobni spekter

Ceftriakson ima omejen spekter protimikrobnega delovanja in morda ni primeren kot edina učinkovina za zdravljenje nekaterih vrst okužb, razen če je bil povzročitelj bolezni že potrjen

(glejte poglavje 4.2). Pri polimikrobnih okužbah, kjer sum na povzročitelja bolezni vključuje organizme, odporne na ceftriakson, je treba razmisliti o uporabi dodatnega antibiotika.

Uporaba lidokaina

Če je bila kot vehikel uporabljena raztopina lidokaina, se lahko raztopina ceftriaksona uporabi le v obliki intramuskularne injekcije. Pred uporabo je treba upoštevati kontraindikacije za lidokain, opozorila in druge pomembne informacije, navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila lidokain (glejte poglavje 4.3). Raztopine lidokaina se ne sme nikoli dajati intravensko.

Litiazia žolča

Pri sencah na ultrazvoku je treba pomisliti na možnost obarjanja kalcijevega ceftriaksonata. Sence, ki jih je mogoče zamenjati za žolčne kamne, so odkrili pri ultrazvoku žolčnika in so jih pogosteje opazili pri odmerkih ceftriaksona 1 g na dan ali več. Previdnost je potrebna zlasti pri pediatrični populaciji. Te oborine izginejo po koncu zdravljenja s ceftriaksonom. Oborine kalcijevega ceftriaksonata so redko povezane s simptomi. V simptomatskih primerih se priporoča konservativno nekirurško obvladovanje, zdravnik pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom na podlagi individualne ocene koristi in tveganj (glejte poglavje 4.8).

Zastoj žolča

Pri bolnikih, zdravljenih s ceftriaksonom, so poročali o primerih pankreatitisa, vzrok katerega je bila morda obstrukcija žolča (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov so bili prisotni dejavniki tveganja za zastoj žolča in za žolčno usedlino, npr. pomembno predhodno zdravljenje, huda bolezen in popolna parenteralna prehrana. Sprožitelja ali sodejavnika žolčnega obarjanja, povezanega s ceftriaksonom, ni mogoče izključiti.

Ledvična litiazia

Poročali so o primerih ledvične litiaze, ki je reverzibilna po prekinitvi uporabe ceftriaksona (glejte poglavje 4.8). V simptomatskih primerih je treba opraviti ultrazvok. Zdravnik mora pri odločitvi o uporabi pri bolnikih z ledvično litiazijo ali hiperkalciurijo v anamnezi upoštevati oceno individualnega tveganja in koristi.

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR)

Pri nekaterih bolnikih s spirohetnimi okužbami se lahko kmalu po začetku zdravljenja s

ceftriaksonom pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR). JHR je bolezen, ki običajno izzveni brez zdravljenja ali pa jo zdravimo simptomatsko. V primeru pojava te reakcije zdravljenja z antibiotiki ne smete prekiniti.

Encefalopatija

Pri uporabi ceftriaksona so poročali o encefalopatiji (glejte poglavje 4.8), zlasti pri starejših bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2) ali boleznimi centralnega živčevja. Ob sumu na encefalopatijo, povezano s ceftriaksonom (npr. znižana raven zavesti, spremenjeno duševno stanje, mioklonus, konvulzije), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vehiklov, ki vsebujejo kalcij, kot so Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina, se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane viala za intravensko dajanje, saj lahko nastajajo oborine. Oborine ceftriaksona in kalcija se lahko pojavijo tudi, če se ceftriakson v isti liniji za intravensko dajanje premeša z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Ceftriaksona se ne sme dajati sočasno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno s stalnimi infuzijami, ki vsebujejo kalcij, kot je parenteralna prehrana prek Y-kanala. Se pa ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, lahko dajejo zaporedoma pri vseh bolnikih, razen pri novorojencih, če se linije za infundiranje med infuzijama sperejo s kompatibilno tekočino. Študije *in vitro* s plazmo odraslih bolnikov in plazmo novorojencev iz popkovnične krvi so pokazale, da je pri novorojencih tveganje za nastanek oborine kalcijevega ceftriaksonata večje (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 in 6.2).

Sočasna uporaba s peroralnimi antikoagulantami lahko poveča učinek nasproten vitaminu K in tveganje za krvavitev. Priporočljivo je, da INR (*International Normalised Ratio*) merimo pogosto in da odmerjanje zdravila, ki ima učinek nasproten vitaminu K ustrezno prilagodimo med zdravljenjem s ceftriaksonom in po njem (glejte poglavje 4.8).

Dokazi o možnemu povečanju ledvične toksičnosti aminoglikozidov pri uporabi s cefalosporini so si nasprotujoči. V klinični praksi je treba v teh primerih natančno upoštevati priporočeno spremljanje ravni aminoglikozida (in delovanja ledvic).

V študiji *in vitro* so opazili antagonistične učinke pri kombinaciji kloramfenikola in ceftriaksona. Klinična pomembnost teh izsledkov ni znana.

Ni poročil o medsebojnem delovanju med ceftriaksonom in peroralnimi zdravili, ki vsebujejo kalcij, niti med ceftriaksonom danim intramuskularno in zdravili, ki vsebujejo kalcij (intravenskimi ali peroralnimi).

Pri bolnikih, zdravljenih s ceftriaksonom, je lahko Coombsov test lažno pozitiven.

Ceftriakson lahko, tako kot drugi antibiotiki, povzroči lažno pozitivne rezultate testov za galaktozemijo.

Podobno so lahko lažno pozitivni tudi rezultati neencimskih metod za določanje glukoze v urinu.

Zaradi tega je treba za določanje ravni glukoze v urinu med zdravljenjem s ceftriaksonom uporabljati encimsko metodo.

Po sočasni uporabi velikih odmerkov ceftriaksona in močnih diuretikov (npr. furosemida) niso opazili okvare delovanja ledvic.

Sočasna uporaba probenecida ne zmanjša izločanja ceftriaksona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ceftriakson prehaja skozi posteljico. Podatki o uporabi ceftriaksona pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj zarodka/plodu ter perinatalni in ponatalni razvoj (glejte tudi poglavje 5.3). Ceftriakson se lahko med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, daje le, če so koristi večje od tveganj.

Dojenje

Ceftriakson se v nizkih koncentracijah izloča v materino mleko, vendar pa se učinki ceftriaksona na dojene otroke v terapevtskih odmerkih ne pričakujejo. Vendar pa tveganja za drisko in glivično okužbo sluznic ni mogoče izključiti. Upoštevati je treba tudi možnost senzibilizacije. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s ceftriaksonom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Iz študij razmnoževanja ni dokazov o neželenih učinkih na plodnost pri moških ali ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem s ceftriaksonom se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki lahko

vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti med vožnjo ali upravljanjem strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki ceftriaksona, o katerih so najpogosteje poročali, so eozinofilija, levkopenija, trombocitopenija, driska, izpuščaj in zvišanje ravni jetrnih encimov.

Podatki za določanje pogostnosti neželenih učinkov ceftriaksona so pridobljeni iz kliničnih preskušanj.

Neželeni učinki so bili razvrščeni po naslednjem dogovoru o pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ^a
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba spolovil	psevdo-membranski kolitis ^b	superinfekcija ^b
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija, levkopenija, trombocitopenija	granulocitopenija, anemija, koagulopatija		hemolitična anemija ^b , agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost ^b Jarisch-Herxheimerjeva reakcija ^b
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	encefalopatija	konvulzije

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				vrtočlavinica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem	
Bolezni prebavil	Driska ^b , redko blato	navzea, bruhanje		pankreatitis ^b , stomatitis, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišani jetrni encimi			oborina v žolčniku ^b , kernikterus
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pruritus	urtikarija	Stevens-Johnsonov Sindrom ^b toksična epidermalna nekroliza ^b , multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^b
Bolezni sečil			hematurija, glikozurija	oligurija, obarjanje v ledvicah (reverzibilno)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		flebitis, bolečina na mestu injiciranja, pireksija	edem, mrzlica	
Preiskave		zvišanje kreatinina v krvi		lažno pozitiven Coombsov test ^b ,

				lažno pozitiven test galaktozemije ^b , lažno pozitivne neencimske metode za določanje glukoze ^b
--	--	--	--	---

^a Na podlagi poročil iz obdobja trženja. Ker te učinke poročajo prostovoljno iz populacije neznane velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti, zato je kategorizirana kot neznana

^b Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Poročila o driski po uporabi ceftriaksona so lahko povezana s *Clostridium difficile*. Uvesti je treba ustrezno uravnavanje tekočin in elektrolitov v telesu (glejte poglavje 4.4).

Obarjanje kalcijevega ceftriaksonata

Redko so poročali o hudih in v nekaterih primerih smrtnih neželenih učinkih pri nedonošenih in donošenih novorojencih (starih < 28 dni), ki so bili zdravljeni z intravenskim ceftriaksonom in kalcijem. V pljučih in ledvicah so pri obdukciji odkrili oborine kalcijevega ceftriaksonata. Veliko tveganje obarjanja pri novorojencih je posledica majhnega volumna krvi in daljšega razpolovnega časa ceftriaksona v primerjavi z odraslimi (glejte poglavja 4.3, 4.4, in 5.2).

Poročali so o primerih obarjanja v sečilih, zlasti pri otrocih, ki so bili zdravljeni z velikimi dnevnimi odmerki (npr. ≥ 80 mg/kg/dan) ali skupnimi odmerki nad 10 gramov in pri katerih so bili prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. dehidracija ali nepokretnost). Ta neželeni učinek je lahko simptomatski ali asimptomatski, povzroči lahko zaporo sečnih poti in postrenalno akutno odpoved ledvic, in je po prekinitvi uporabe ceftriaksona reverzibilen (glejte poglavje 4.4).

Opazili so obarjanje kalcijevega ceftriaksonata v žolčniku, predvsem pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so bili večji od priporočenega standardnega odmerka. Pri otrocih so prospektivne študije pokazale spremenljivo incidenco obarjanja pri intravenskemu dajanju – v nekaterih študijah nad 30 %. Kaže, da je incidenca manjša pri počasnem infundiranju (20–30 minut). Ta učinek je običajno asimptomatski, vendar lahko oborine v redkih primerih spremljajo klinični simptomi, kot so bolečine, navzea in bruhanje. V teh primerih se priporoča simptomatsko zdravljenje. Obarjanje je običajno po ukinitvi uporabe ceftriaksona reverzibilno (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je

pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo simptomi navzee, bruhanja in driske. Hemodializa ali peritonealna dializa ne zmanjšata koncentracij ceftriaksona. Specifičnega antidota ni. Zdravljenje prevelikega odmerka mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemske zdravljenje bakterijskih infekcij, cefalosporini tretje generacije, oznaka ATC: J01DD04.

Mehanizem delovanja

Ceftriakson zavira sintezo celične stene bakterij po vezavi na penicilin-vezavne beljakovine (PBP, *penicillin binding proteins*). To povzroči prekinitev biosinteze celične stene (peptidoglikana), kar povzroči lizo in smrt bakterijske celice.

Odpornost

Do bakterijske odpornosti na ceftriakson lahko pride zaradi enega ali več naslednjih mehanizmov:

- hidroliza, ki jo povzročajo betalaktamaze, vključno z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*), karbapenemazami in encimi AmpC, in ki se lahko pri nekaterih aerobnih gram-negativnih vrstah bakterij inducira ali nastopi stabilna

derepresija,

- zmanjšana afiniteta penicilin-vezavnih beljakovin za ceftriakson,
- neprepustnost zunanje membrane pri gramnegativnih organizmih,
- bakterijske izlivne črpalke.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC, *minimum inhibitory concentration*), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so naslednje::

Patogen	Test redčenja (MIC, mg/L)	
	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacterales</i> (druge indikacije razen meningitisa)	≤ 1	> 2
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{a,b}	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (skupine A, B, C in G)	c.	c.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (druge indikacije razen meningitisa)	≤ 0,5	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Streptococci</i> skupine Viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ^d	≤ 0,125	> 0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,125 ^e	> 0,125
Nespecifične vrste	≤ 1	> 2

a. Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na cefoksitin.

b. Občutljivost za meticilin občutljivih stafilokokov je treba poročati kot "občutljivi, povečana izpostavljenost (I)"

c. Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na penicilin.

d. Mejne vrednosti veljajo tudi za meningitis

e. Izolati z MIC ceftriaksona nad mejno vrednostjo občutljivosti so redki, če pa so ugotovljeni, jih je treba ponovno testirati in jih v primeru potrditve poslati v referenčni laboratorij.

f. Mejne vrednosti cefalosporina za Enterobacterales bodo zaznale vse klinično pomembne mehanizme odpornosti (vključno z ESBL in plazmidno posredovane AmpC). Nekateri izolati, ki proizvajajo beta-laktamaze so občutljivi za cefalosporine 3. ali 4. generacije s temi mejnimi vrednostmi in jih je treba poročati kot testirane, tj. prisotnost ali odsotnost ESBL sama po sebi ne vpliva na kategorizacijo občutljivosti. Odkrivanje in karakterizacija ESBL se priporočata za namene javnega zdravja in obvladovanja okužb.

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah razlikuje glede na zemljepisno lego in čas, zato je zaželeno, da dobite lokalne informacije o odpornosti še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost ceftriaksona vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Pogosto občutljive vrste
<u>Grampozitivni aerobi</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin) [£]
koagulazno negativni stafilokoki (občutljivi na meticilin) [£]
<i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococci</i> skupine Viridans
<u>Gramnegativni aerobi</u>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia</i> spp.

Treponema pallidum

Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja problem

Grampozitivni aerobi

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativni aerobi

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobi

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Inherentno odporni organizmi

Grampozitivni aerobi

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gramnegativni aerobi

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Clostridioides difficile

Drugi:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ vsi na meticilin odporni stafilokoki so odporni na ceftriakson

+ stopnja odpornosti > 50 % v najmanj eni regiji

% sevi, ki proizvajajo β -laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), so vedno odporni

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Intramuskularna uporaba

Po intramuskularnem injiciranju so bile povprečne najvišje ravni ceftriaksona v plazmi približno polovične glede na tiste, ki so jih opazili po intravenskem dajanju ekvivalentnega odmerka.

Največja koncentracija v plazmi po enem intramuskularnem odmerku 1 g je približno 81 mg/l in je dosežena v 2–3 urah po dajanju.

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa po intramuskularnem dajanju je ekvivalentna tisti po intravenskem dajanju ekvivalentnega odmerka.

Intravenska uporaba

Po intravenskem bolusnem dajanju 500 mg ceftriaksona so bile povprečne najvišje ravni ceftriaksona v plazmi približno 120 mg/l, po dajanju 1 g ceftriaksona pa 200 mg/l. Po intravenskem infundiranju ceftriaksona v odmerku 500 mg, 1 g oz. 2 g so bile ravni ceftriaksona v plazmi približno 80 mg/l, 150 mg/l oz. 250 mg/l.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve ceftriaksona je 7–12 l. V tkivu, vključno s pljuči, srcem, žolčevodom/jetri, mandlji, sluznico srednjega ušesa in nosu ter kostmi, in v cerebrospinalni, plevralni, prostatični in sinovijski tekočini ga je mogoče izmeriti v koncentracijah, ki so veliko večje od minimalnih inhibitornih koncentracij najbolj relevantnih patogenov. Pri ponavljajočem dajanju se povprečna najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) poveča za 8–15 %; stanje dinamičnega ravnovesja se v

večini primerov doseže v roku 48–72 ur, odvisno od poti uporabe.

Prehajanje v določena tkiva

Ceftriakson prehaja skozi možganske ovojnice. Prehajanje je največje, kadar so možganske ovojnice vnete. Poročali so, da so povprečne največje koncentracije ceftriaksona v cerebrospinalni tekočini pri bolnikih z bakterijskim meningitisom znašale do 25 % ravni v plazmi v primerjavi z 2 % ravni v plazmi pri bolnikih brez vnetja možganskih ovojnic. Največje koncentracije ceftriaksona v cerebrospinalni tekočini so dosežene približno 4–6 ur po intravenskem injiciranju. Ceftriakson prehaja skozi posteljico in se v nizkih koncentracijah izloča v materino mleko (glejte poglavje 4.6).

Vezava na beljakovine

Ceftriakson se reverzibilno veže na albumin. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 95 % pri koncentracijah v plazmi pod 100 mg/l. Pri vezavi pride do nasičenja, vezan delež pa je pri večji koncentraciji manjši (do 85 % pri koncentraciji v plazmi 300 mg/l).

Biotransformacija

Ceftriakson se sistemsko ne presnavlja, temveč ga črevesna flora pretvori v neaktivne presnovke.

Izločanje

Očistek skupnega ceftriaksona v plazmi (vezanega in nevezanega) je 10–22 ml/min. Ledvični očistek je 5–12 ml/min. 50–60 % ceftriaksona se nespremenjenega izloči z urinom, zlasti s pomočjo glomerularne filtracije, medtem ko se 40–50 % nespremenjenega izloči z žolčem. Razpolovni čas izločanja skupnega ceftriaksona pri odraslih je približno 8 ur.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je farmakokinetika ceftriaksona le minimalno spremenjena, razpolovni čas pa nekoliko podaljšan (manj kot dvakrat), tudi pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic.

Razmeroma skromno podaljšanje razpolovnega časa pri ledvični okvari je mogoče razložiti s kompenzacijskim povečanjem neledvičnega očistka, ki ga povzroči zmanjšanje vezave na beljakovine in posledično povečanje neledvičnega očistka skupnega ceftriaksona.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se razpolovni čas izločanja ne podaljša zaradi

kompenzacijskega povečanja ledvičnega očistka. To je tudi posledica povečanja prostih frakcij ceftriaksona v plazmi, kar prispeva k opaženemu paradoksalnemu povečanju skupnega očistka zdravila, s povečanjem volumna distribucije, ki je podobno povečanju skupnega očistka.

Starejši bolniki

Pri osebah, starejših od 75 let, je povprečni razpolovni čas izločanja običajno dva- do trikrat daljši kot pri mladih odraslih osebah.

Pediatrična populacija

Razpolovni čas ceftriaksona se pri novorojencih podaljša. Od rojstva do starosti 14 dni se lahko ravni prostega ceftriaksona še povečajo zaradi dejavnikov, kot sta zmanjšana glomerularna filtracija in spremenjena vezava na beljakovine. Med otroštvom je razpolovni čas krajši kot pri novorojencih ali odraslih.

Očistek v plazmi in volumen distribucije skupnega ceftriaksona sta pri novorojencih, dojenčkih in otrocih večja kot pri odraslih.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna in vsi osnovni farmakokinetični parametri, razen razpolovnega časa izločanja, so odvisni od odmerka, če temeljijo na skupnih koncentracijah zdravila, ter se z odmerkom povečujejo manj kot sorazmerno. Nelinearnost je posledica zasičenja vezave na beljakovine v plazmi, zato je prisotna pri skupnem ceftriaksonu v plazmi, ne pa tudi pri prostem (nevezanem) ceftriaksonu.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Tako kot velja pri drugih beta-laktamih, je farmakokinetični-farmakodinamični indeks, ki kaže najboljšo korelacijo z učinkovitostjo *in vivo*, odstotek intervala odmerjanja, v katerem ostane nevezana koncentracija nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC, *minimum inhibitory concentration*) ceftriaksona za posamezne ciljne vrste (tj. %T > MIC).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih dokazujejo, da so veliki odmerki kalcijevega ceftriaksonata povzročili nastanek konkrementov in oborin v žolčniku psov in opic, ki pa so se izkazale za reverzibilne. V študijah na živalih niso dokazali toksičnosti za sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti. Študij

kancerogenosti za ceftriakson niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Na podlagi poročil iz literature ceftriakson ni združljiv z amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom, aminoglikozidi in labetalolom.

Raztopin, ki vsebuje ceftriakson, se ne sme dodajati ali mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Še zlasti vehiklov, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeve raztopine ali Hartmannove raztopine), se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial ali steklenic s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vial ali steklenice za intravensko dajanje, saj lahko nastajajo oborine. Ceftriaksona se ne sme mešati ali dajati sočasno z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno s popolno parenteralno prehrano (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.8).

Če je predvideno zdravljenje s kombinacijo drugega antibiotika in ceftriaksona, se zdravila ne sme dajati v isti brizgi ali v isti raztopini za infundiranje.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji in redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine sta dokazano 6 ur pri temperaturi 25 °C ali 24 ur pri 2-8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če ni uporabljeno takoj, so pogoji in čas shranjevanja po rekonstituciji odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od časov, navedenih zgoraj za kemično in fizikalno stabilnost.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ceftriakson Pontus 1 g prašek za injiciranje/infundiranje

20-mililitrska viala iz ulitega (tipa II) prozornega stekla; zaprta z 20 mm sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z 20 mm aluminijasto zaporko »flip-off« (modre barve), vsebuje natrijev ceftriaksonat v količini, ustrezni 1 g ceftriaksona.

Ceftriakson Pontus 2 g prašek za injiciranje/infundiranje

50-mililitrska viala iz ulitega (tipa II) prozornega stekla; zaprta z 20 mm sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z 20 mm aluminijasto zaporko »flip-off« (bele barve), vsebuje natrijev ceftriaksonat v količini, ustrezni 2 g ceftriaksona.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 1 vialo, 5 vial in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Odpadni material je treba varno odstraniti. Morebitne ostanke raztopine antibiotika in vse materiale, ki so bili uporabljeni za dajanje, je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

Priprava raztopin za injiciranje in infundiranje

Priporočljiva je uporaba sveže pripravljenih raztopin. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

Ceftriaksona se ne sme mešati s katerimi koli drugimi zdravili v isti brizgi, razen z 1 % raztopino lidokaina za injiciranje (samo za intramuskularno injekcijo).

Infuzijsko linijo je treba sprati po vsakem dajanju.

Intramuskularna injekcija:

Zdravilo Ceftriakson Pontus 1 g je treba raztopiti v 3,5 ml 1 % raztopine lidokainijevega klorida.

Zdravilo Ceftriakson Pontus 2 g je treba raztopiti v 7,0 ml 1 % raztopine lidokainijevega klorida.

Raztopino je treba dati z globoko intramuskularno injekcijo.

Odmerke, ki so večji od 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot eno mesto.

Raztopin z lidokainom se ne sme dajati intravensko.

Intravenska injekcija:

Zdravilo Ceftriakson Pontus 1 g je treba raztopiti v 10 ml vode za injekcije.

Injekcijo je treba dati v času najmanj 5 minut neposredno v veno ali preko cevki za intravensko infuzijo.

Volumen izpodrivanja 1 g ceftriaksona v vodi za injekcije in 1 % raztopini lidokainijevega klorida je 0,71 ml. Po dodajanju 10 ml vode za injekcije, je končna koncentracija rekonstituirane raztopine 93,37 mg/ml. Po dodajanju 3,5 ml 1 % raztopine lidokainijevega klorida, je končna koncentracija rekonstituirane raztopine 237,53 mg/ml.

Volumen izpodrivanja 2 g ceftriaksona v 1 % raztopini lidokainijevega klorida je 1,4 ml.

Po dodajanju 7,0 ml 1 % raztopine lidokainijevega klorida, je končna koncentracija rekonstituirane raztopine 238,09 mg/ml.

Intravenska infuzija:

Zdravili Ceftriakson Pontus 1 g in Ceftriakson Pontus 2 g

je treba raztopiti v 20 ml do 40 ml ene od naslednjih raztopin za infundiranje, ki ne vsebuje kalcija:

0,9-odstotni (9 mg/ml) natrijev klorid, 0,45-odstotni (4,5 mg/ml) natrijev klorid + 2,5-odstotna (25 mg/ml) glukoza, 5-odstotna (50 mg/ml) glukoza, 10-odstotna (100 mg/ml) glukoza, 6-odstotni (60 mg/ml) dekstran v 5-odstotni (50 mg/ml) glukozi, 6- do 10-odstotni (60-100 mg/ml) hidroksietil škrob in voda za injekcije.

Infuzijo je treba dajati vsaj 30 minut.

Glejte tudi informacije v poglavju 6.2.

Volumen izpodrivanja 2 g ceftriaksona v vodi za injekcije je 1,37 ml. Po dodatku 40 ml vode za injiciranje, je končna koncentracija rekonstituirane raztopine 48,34 mg/ml.

Pri novorojenčkih mora infundiranje trajati vsaj 60 minut, da se zmanjša potencialno tveganje za bilirubinsko encefalopatijo.

Po aplikaciji je priporočljivo, da se intravenska linija spere z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da se zagotovi aplikacija celotnega odmerka.

To je potrebno, saj je skupni volumen kratke infuzije (40–50 ml) le malo večji od mrtvega prostora volumetrične črpalke ali kompleta za gravitacijsko infundiranje, ki je običajno v območju 20–30 ml (za več informacij glejte <https://nivas.org.uk/contentimages/main/NIVAS-Infusion-flushing-guidelines-2021-Version-3-2-FINAL.pdf>). Posledično bo po uporabi precejšen del kratke infuzije še vedno v infuzijskem kompletu ali cevki. Ta preostali volumen lahko ogrozi bolnikovo terapijo, ki zahteva popolno predpisano količino ceftriaksona.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pontus Pharma d.o.o.

Ulica Kralja Zvonimira 62

10 000 Zagreb

Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/02977/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 2. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 9. 2022